

## Bibliographic Fields

## Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開平11-302173

(43)【公開日】

平成11年(1999)11月2日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 11 - 302173

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1999 (1999) November 2 days

## Public Availability

(43)【公開日】

平成11年(1999)11月2日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1999 (1999) November 2 days

## Technical

(54)【発明の名称】

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤

(51)【国際特許分類第6版】

A61K 31/44 AED

ABA

ABC

ABF

ABN

ADA

ADU

ADZ

AGZ

// A61K 48/00

【FI】

A61K 31/44 AED

ABA

ABC

ABF

ABN

ADA

ADU

(54) [Title of Invention]

HISTONE DEACETYLATION ENZYME INHIBITOR

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

A61K 31/44 AED

ABA

ABC

ABF

ABN

ADA

ADU

ADZ

AGZ

//A61K 48/00

[FI]

A61K 31/44 AED

ABA

ABC

ABF

ABN

ADA

ADU

ADZ

ADZ

AGZ

AGZ

48/00

48/00

【請求項の数】

[Number of Claims]

12

12

【出願形態】

[Form of Application]

OL

OL

【全頁数】

[Number of Pages in Document]

26

26

**Filing**

【審査請求】

[Request for Examination]

未請求

Unrequested

(21)【出願番号】

(21) [Application Number]

特願平10-106742

Japan Patent Application Hei 10 - 106742

(22)【出願日】

(22) [Application Date]

平成10年(1998)4月16日

1998 (1998) April 16 days

**Parties****Applicants**

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

000005887

000005887

【氏名又は名称】

[Name]

三井化学株式会社

MITSUI CHEMICALS INC. (DB 69-056-7037 )

【住所又は居所】

[Address]

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

Tokyo Prefecture Chiyoda-ku Kasumigaseki 3-Chome 2-5

**Inventors**

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

鈴木 常司

Suzuki Jouji

【住所又は居所】

[Address]

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

Inside of Chiba Prefecture Mobara City Togo 114 4 Mitsui Chemicals Inc. (DB 69-056-7037 )

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

安藤 知行

Ando Tomoyuki

## 【住所又は居所】

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

(72)【発明者】

## 【氏名】

土屋 克敏

## 【住所又は居所】

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

(72)【発明者】

## 【氏名】

中西 理

## 【住所又は居所】

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬工業株式会社内

(72)【発明者】

## 【氏名】

齋藤 明子

## 【住所又は居所】

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬工業株式会社内

(72)【発明者】

## 【氏名】

山下 俊

## 【住所又は居所】

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬工業株式会社内

**Abstract**

(57)【要約】

(修正有)

## 【解決手段】

下記一般式(1)で示されるヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体。

## [Address]

Inside of Chiba Prefecture Mobara City Togo 114 4 Mitsui Chemicals Inc. (DB 69-056-7037 )

(72) [Inventor]

## [Name]

Tsuchiya Katsutoshi

## [Address]

Inside of Chiba Prefecture Mobara City Togo 114 4 Mitsui Chemicals Inc. (DB 69-056-7037 )

(72) [Inventor]

## [Name]

Nakanishi reason

## [Address]

Inside of 1 Mitsui Pharmaceuticals Inc. of Chiba Prefecture Mobara City Togo 19 00

(72) [Inventor]

## [Name]

Saito Akiko

## [Address]

Inside of 1 Mitsui Pharmaceuticals Inc. of Chiba Prefecture Mobara City Togo 19 00

(72) [Inventor]

## [Name]

Yamashita Satoshi

## [Address]

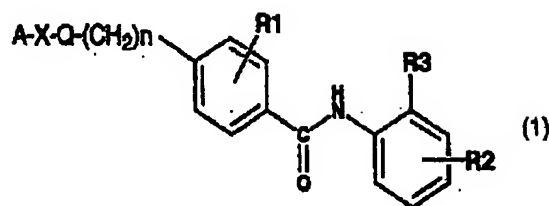
Inside of 1 Mitsui Pharmaceuticals Inc. of Chiba Prefecture Mobara City Togo 19 00

(57) [Abstract]

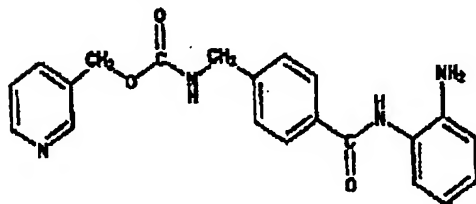
(There is an amendment. )

## [Means to Solve the Problems]

benzamide derivative. which has histone deacetylation enzyme inhibition which is shown with below-mentioned General Formula (1)



化合物の具体的一例を示すと、



になる。

#### 【効果】

上記のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤、遺伝子治療の効果増強薬または免疫抑制剤として有用である。

特に、制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

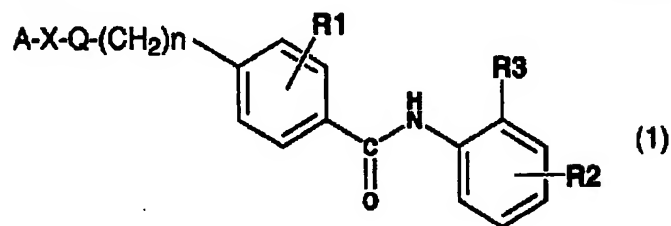
#### Claims

##### 【特許請求の範囲】

##### 【請求項 1】

式(1)[化 1]

【化 1】



[式中、A は置換されていてもよいピリジン環または縮合ピリジン環(置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアミノアルキル基、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルアミノ基、炭素数 1~4 のア

When concrete one example of compound is shown,

It becomes.

#### [Effect(s)]

benzamide derivative which has above-mentioned histone deacetylation enzyme inhibition is useful as the effective enhancer or immunosuppressant of treatment and/or improving agent, genetic therapeutic of disorder which relates to multiplication of cell.

Especially, effect is high, effective to hematopoietic tumor, solid cancer as anticancer drug.

#### [Claim(s)]

##### [Claim 1]

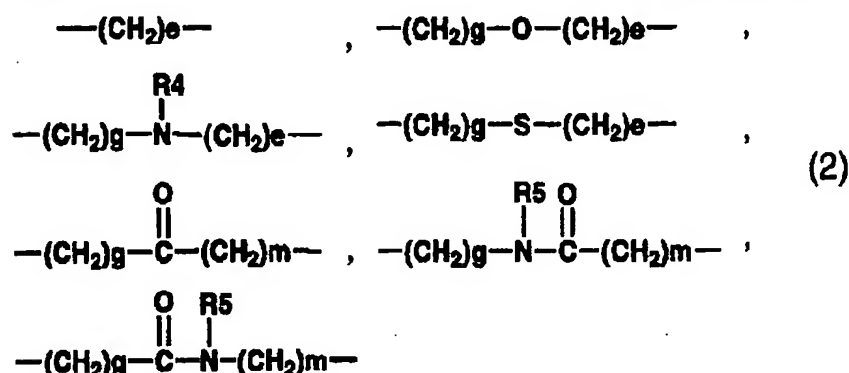
Formula (1) [Chemical Formula 1]

[Chemical Formula 1]

[In Formula, A displays optionally substitutable pyridine ring or condensation pyridine ring (As substituent, 1 - 4 it possesses group which is chosen from the group which consists of alkoxy carbonyl group of perfluoroalkoxy group, carboxyl group, carbon number 1~4 of perfluoroalkyl group, carbon number 1~4 of the alkyl thio group, carbon number 1~4 of acyl amino group, carbon

ルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、炭素数 1~4 のアルコキシカルボニル基からなる群より選ばれた基を 1~4 個有する)を表す。X は直接結合または式(2)[化 2]

【化 2】



{式中、e は 1~4 の整数を表す。g および m はそれぞれ独立して 0~4 の整数を表す。R4 は水素原子、置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基または式(3)[化 3]}

【化 3】



(式中、R6 は置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、フェニル基またはピリジン環を表す)で表されるアシル基を表す。

R5 は水素原子または置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基を表す}で示される構造のいずれかを表す。

n は 1~4 の整数を表す。

Q は式(4)[化 4]

【化 4】

number 1~4 of acyl group、carbon number 1~4 of alkyl amino group、carbon number 1~4 of amino alkyl group、carbon number 1~4 of alkoxy group、carbon number 1~4 of alkyl group、carbon number 1~4 of halogen atom、hydroxy group、amino group、nitro group、cyano group、carbon number 1~4. ). As for X direct bond or Formula (2) [Chemical Formula 2 ]]

[Chemical Formula 2]

{In Formula, e displays integer 1 - 4. g and m becoming independent respectively, display integer 0 - 4. As for R4 alkyl group or Formula of hydrogen atom、optionally substitutable carbon number 1~4 (3) [Chemical Formula 3 ]}

[Chemical Formula 3]

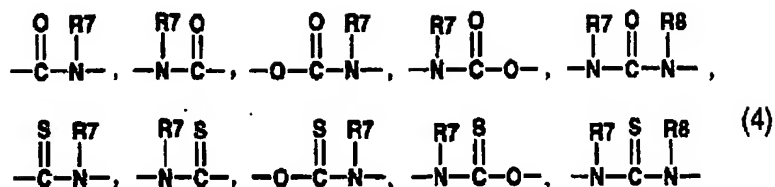
acyl group which is displayed with (In Formula, R6 displays perfluoroalkyl group、phenyl group or pyridine ring of alkyl group、carbon number 1~4 of optionally substitutable carbon number 1~4. ) is displayed.

R5 displays alkyl group of hydrogen atom or optionally substitutable carbon number 1~4 } with displays any of structure which is shown.

n displays integer 1 - 4.

As for Q Formula (4) [Chemical Formula 4 ]

[Chemical Formula 4]



(式中、R7 および R8 はそれぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基を表す)で示される構造のいずれかを表す。

R1 および R2 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアミノアルキル基、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルアミノ基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数 1~4 のアルコキシルカルボニル基を表す。

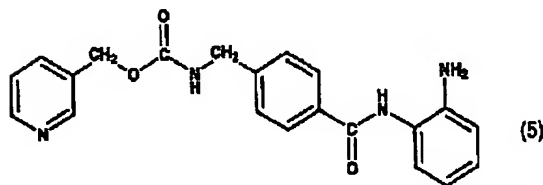
R3 は、アミノ基または水酸基を表す。

]で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

#### 【請求項 2】

式(5)[化 5]

【化 5】



で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

#### 【請求項 3】

式(6)[化 6]

【化 6】

any of structure which is shown with (In Formula, R7 and R8 becoming independent respectively, display alkyl group of hydrogen atom or optionally substitutable carbon number 1~4. ) is displayed.

R1 and R2 becoming independent respectively, displays perfluoroalkyloxy group, carboxyl group of the perfluoroalkyl group, carbon number 1~4 of alkyl thio group, carbon number 1~4 of acyl amino group, carbon number 1~4 of acyl group, carbon number 1~4 of alkyl amino group, carbon number 1~4 of amino alkyl group, carbon number 1~4 of alkoxy group, carbon number 1~4 of alkyl group, carbon number 1~4 of hydrogen atom, halogen atom, hydroxy group, amino group, carbon number 1~4 or alkoxy carbonyl group of carbon number 1~4.

R3 displays amino group or hydroxy group.

] With benzamide derivative which is shown or histone deacetylation enzyme inhibitor. which designates the pharmacologically acceptable salt as active ingredient

#### [Claim 2]

Formula (5) [Chemical Formula 5]

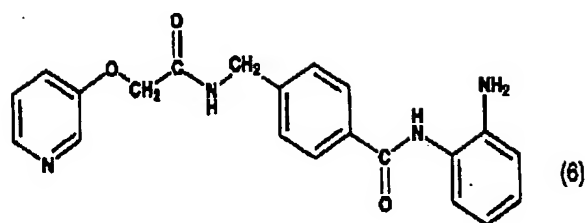
[Chemical Formula 5]

So benzamide derivative which is shown or histone deacetylation enzyme inhibitor. which designates pharmacologically acceptable salt as active ingredient

#### [Claim 3]

Formula (6) [Chemical Formula 6]

[Chemical Formula 6]

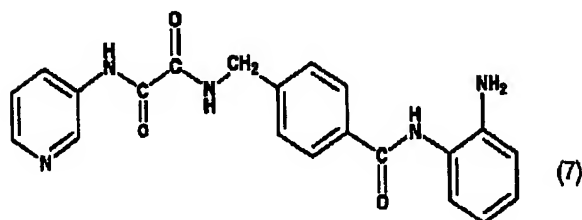


で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項 4】

式(7)[化 7]

【化 7】



で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項 5】

請求項 1~4 のいずれか一項に記載の阻害剤を少なくとも 1 つ有効成分として含有する制癌剤。

【請求項 6】

請求項 1~4 のいずれか一項に記載の阻害剤を少なくとも 1 つ有効成分として含有する皮膚病の治療および/または改善剤。

【請求項 7】

請求項 1~4 のいずれか一項に記載の阻害剤を少なくとも 1 つ有効成分として含有する感染症の治療および/または改善剤。

【請求項 8】

請求項 1~4 のいずれか一項に記載の阻害剤を少なくとも 1 つ有効成分として含有するアレルギー性疾患の治療および/または改善剤。

【請求項 9】

請求項 1~4 のいずれか一項に記載の阻害剤を少なくとも 1 つ有効成分として含有する自己免疫性疾患の治療および/または改善剤。

So benzamide derivative which is shown or histone deacetylation enzyme inhibitor. which designates pharmacologically acceptable salt as active ingredient

[Claim 4]

Formula (7) [Chemical Formula 7]

[Chemical Formula 7]

So benzamide derivative which is shown or histone deacetylation enzyme inhibitor. which designates pharmacologically acceptable salt as active ingredient

[Claim 5]

anticancer drug. which contains inhibitor which is stated in any Claim of the Claim 1~4 as at least one active ingredient

[Claim 6]

treatment and/or improving agent. of dermatological disease which contains inhibitor which is stated in the any Claim of Claim 1~4 as at least one active ingredient

[Claim 7]

treatment and/or improving agent. of infection which contains inhibitor which is stated in the any Claim of Claim 1~4 as at least one active ingredient

[Claim 8]

treatment and/or improving agent. of allergy disease which contains inhibitor which is stated in the any Claim of Claim 1~4 as at least one active ingredient

[Claim 9]

treatment and/or improving agent. of autoimmune disorder which contains inhibitor which is stated in the any Claim of Claim 1~4 as at least one active ingredient

## 【請求項 10】

請求項 1~4 のいずれか一項に記載の阻害剤を少なくとも 1 つ有効成分として含有する遺伝子治療効果増強剤。

## 【請求項 11】

請求項 1~4 のいずれか一項に記載の阻害剤を少なくとも 1 つ有効成分として含有する血管性疾患の治療および/または改善剤。

## 【請求項 12】

請求項 1~4 のいずれか一項に記載の阻害剤を少なくとも 1 つ有効成分として含有する医薬品。

## Specification

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明はヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体に関する。

さらに詳しくは、ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用に基づく、制癌剤およびその他の医薬品への利用に関する。

## 【0002】

## 【従来技術】

細胞の核内で DNA はヒストンと複合体を形成し、高次に折り畳まれたクロマチン構造をとり不活性な状態に保たれている(Knezetic ら、Cell、45:95-104、1986 など)。

核内で遺伝子の転写が行われるためには、その構造をほどけた状態に導き、様々な転写因子が DNA と接触できるようにすることが必要である(Felsenfeld ら、Cell、86:13-19、1996)。

古くよりヒストンのアセチル化と転写の活性化の関係は報告されていたが、転写活性化に繋がる構造変化を引き起こす作用の 1 つが、ヒストンのアセチル化であることが明らかになった(Hong ら、J.Biol.Chem.、268:305-314、1993 など)。

また、そのアセチル化をコントロールしているのがヒストンアセチル化酵素(histone acetyltransferase)とヒストン脱アセチル化酵素(histone deacetylase;HDA)であり、近年その重要性が認識されている(A.Csordas、Biochem.J.、265:23、1990 など)。

古くから細胞周期の停止や分化の誘導が確認されていた酪酸ナトリウムは代表的な HDA 阻

## [Claim 10]

genetic therapeutic effective promotor. which contains inhibitor which is stated in any Claim of Claim 1~4 as at least one active ingredient

## [Claim 11]

treatment and/or improving agent. of vascular disorder which contains inhibitor which is stated in the any Claim of Claim 1~4 as at least one active ingredient

## [Claim 12]

drug. which contains inhibitor which is stated in any Claim of the Claim 1~4 as at least one active ingredient

## [Description of the Invention]

## [0001]

## [Technological Field of Invention]

this invention regards benzamide derivative which has histone deacetylation enzyme inhibition.

Furthermore details are based on histone deacetylation enzyme inhibition, it regards utilization to anticancer drug and other drug.

## [0002]

## [Prior Art]

DNA forms histone and conjugate inside nucleus of cell, takes chromatin structure which was folded to higher-order and is maintained at inert state (Knezetic and others and Cell (0092 - 8674), 45: 95 - 104 and 1986 etc).

In order for copying gene to be done inside nucleus, it leads to state which can undo structure, tries to be able to contact with DNA various transcription factor it is necessary, (Felsenfeld and others and Cell (0092 - 8674), 86: 13 - 19 and 1996).

To be old from acetylation of histone and relationship of activation of copying were reported, but one of action which causes the structural change which is connected to transcriptional activation, is acetylation of histone, it became clear, (Hong and others and Journal of Biological Chemistry (0021 - 9258, JBCHA3 ). 268: 305 - 314 and 1993 etc).

In addition, that acetylation is controlled it is recognized histone acetylation enzyme (histone acetyltransferase) with histone deacetylation enzyme (histone deacetylase; HDA), recently importance (A.Csordas、Biochemical Journal (0264 - 6021, BIJOAK ), 265: 23 and 1990 etc).

sodium butanoate where induction of stop and differentiation of for a long time cell cycle was verified (L.S. Co usens and



害剤であり(L.S.Cousens ら、J.Biol.Chem.、254:1716、1979 など)、臨床的な利用も試みられた(Novogrodsky ら、Cancer、51:9-14、1983 および Miller ら、Eur.J.Cancer Clin.Oncl.、23:1283-1287、1987)。

しかし、基本的な阻害活性が低く生体内での持続性も短いため、効果を示すには高い投与量が必要であった。

そこで、酪酸のプロドラッグで持続性の向上がはかられている(Zi-Xing ら、Cancer Res.、54:3494-3499、1994 および Kasukabe ら、British J.Cancer、75(6):850-854、1997 など)。

#### [0003]

また、天然物のトリコスタテン A(TSA)が細胞周期の停止(吉田ら、Exp.Cell Res.、177:122-131、1988)、増殖停止、分化の誘導(吉田ら、Cancer Res.、47:3688-3691、1987)、細胞形態変化、アポトーシスの誘導を導くことが見いだされた。

そのメカニズムとしてTSAがin vitroでの高活性なHDA阻害剤であることが確認された(吉田ら、J.Biol.Chem.、265:17174、1990)。

#### [0004]

また、その他のHDA阻害剤の研究が続けられ、トラポキシシン(Itazaki ら、J.Antibiot.、43(12):1524-1534、1990 など)、フェニル酪酸(Carducci ら、Clin.Cancer Res.、2(2):379、1996 など)などにも阻害作用が見いだされている。

それらのHDA阻害剤は、細胞周期の停止や分化誘導作用を持つことから、第一に制癌剤への応用が期待されている。

また、HDA阻害剤は、その他に様々な薬剤への応用が期待されている。

#### [0005]

すなわち細胞の増殖に関わる疾患の治療・改善薬として、例えば自己免疫疾患、皮膚病、感染症(Darkin-Rattray ら、Proc.Natl.Acad.Sci.USA、93:13143-13147、1996)などの治療・改善薬、さらには遺伝子治療におけるベクター導入の効率化(Dion ら、Virology、231:201-209、1997)、導入遺伝子の発現亢進(Chen ら、Proc.Natl.Acad.Sci.USA、94:5798-5803、1997)など様々な応用が試みられている。

others and Journal of Biological Chemistry (0021 - 9258, JBCHA3 ). 254: 1 71 6 and 1 979 etc), could try also clinical utilization with representative HDA inhibitor , (Novogrodsky and others, Ca ncer, 51:9-14, 1983 and Miller and others and Eur.J. Ca ncer Clin.Oncl., 2 3:1 28 3- 128 7, 1 987 ).

But, because fundamental inhibitory activity to be low also retention with in-vivo is short, high dose where effect is shown was necessary.

Then, improvement of retention is measured with prodrug of the butanoic acid, (Zi- Xing and others, Ca ncer Res., 54:349 4- 349 9, 1 994 and Kasukabe and others and British J. Ca ncer, 75 (6): 850 - 854 and 1997 etc).

#### [0003]

In addition, tri Costa chin A (TSA ) of natural product stop of cell cycle (Yoshida and others and Experimental Cell Research (0014 - 4827, ECREA ), 177: 122 - 131 and 1988), multiplication stop and induction of differentiation (Yoshida and others and Ca ncer Res., 47:3688-369 1, 1 987 ), leads the induction of cell shape change、apoptosis, it was discovered .

TSA being in vitro as mechanism, it is a highly active HDA inhibitor, it was verified (Yoshida and others and Journal of Biological Chemistry (0021 - 9258, JBCHA3 ). 265: 17174 and 1990).

#### [0004]

In addition, it can continue research of other HDA inhibitor, the jp7 ラボキシシン(Itazaki and others and J.Antibiot., 43 (12): 1,524 - 1534 and 1990 etc), inhibition is discovered to also phenyl butanoic acid (Carducci and others and Clin. Ca ncer Res., 2 (2): 37 9 and 1 996 etc)etc.

As for those HDA inhibitor, from fact that it has stop and differentiation-inducing action of cell cycle, application to first anticancer drug is expected.

In addition, as for HDA inhibitor, in addition application to various drug is expected.

#### [0005]

Namely as treatment \* improvement medicine of disorder which relates to multiplication of cell, for example autoimmune disease、dermatological disease、infection (Darkin- Rattray and others and Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (0027 - 8424), 93: 13,143 - 1 31 4 7 and 1 996) or other treatment \* improvement medicine, furthermore making efficient of vector introduction in genetic therapeutic (Dion and others and Virology、2 31:20 1- 20 9, 1 997 ), various applications such as revelation accentuation (Chen and others and Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of

しかし、これまでの阻害剤は安定性、毒性、薬物動態や活性強度など考慮すると医薬品として十分に満足できるレベルには達したものはない。

そこでそれらの問題点を解決した薬剤の開発が強く望まれている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、これまでの HDA 阻害剤の問題点を改善した、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤や遺伝子治療の効果増強薬などの医薬品として有用な化合物を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】

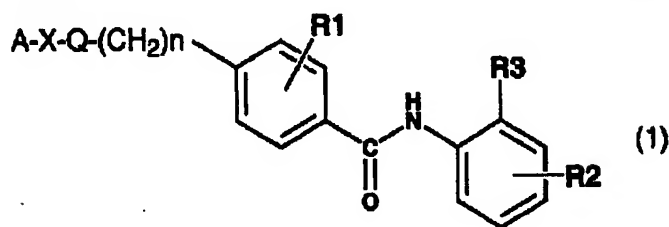
本発明者は上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、既に分化誘導作用を有することを報告しているベンズアミド誘導体(特願平 09-260277)が、強い HDA 阻害作用を持つことを確認し、本発明を完成させた。

【0008】

すなわち本発明は、[1] 式(1)[化 8]

【0009】

[化 8]



[式中、A は置換されていてもよいピリジン環または縮合ピリジン環(置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアミノアルキル基、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルアミノ基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシ基、炭素数 1~4 のアルコ

America (0027 - 8424), 94: 5798 - 5803 and 1997) of introduced gene are tried.

But, as for former inhibitor when stability, toxicity, pharmacodynamics and activity intensity etc it considers, there are not any which reach in level which it can be satisfied with fully as drug.

Development of drug which solves those problem then is strongly desired.

[0006]

[Problems to be Solved by the Invention]

It is to offer useful compound as treatment and/or improving agent of disorder where problem of this invention improved problem of former HDA inhibitor, relates to the multiplication of cell and effective enhancer or other drug of genetic therapeutic.

[0007]

[Means to Solve the Problems]

benzamide derivative (Japan Patent Application Hei 09-260277) where this inventor in order that above-mentioned problem is solved, result of diligent investigation, has differentiation-inducing action already and has reported, has strong HDA inhibition, you verified, completed the this invention.

[0008]

Namely as for this invention, [1] Formula (1) [Chemical Formula 8]

[0009]

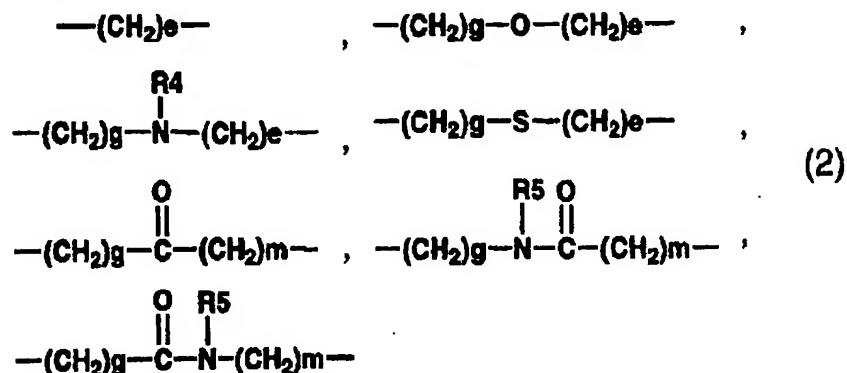
[Chemical Formula 8]

[In Formula, A displays optionally substitutable pyridine ring or condensation pyridine ring (As substituent, 1 - 4 it possesses group which is chosen from the group which consists of alkoxy carbonyl group of perfluoroalkoxy group, carboxyl group, carbon number 1~4 of perfluoroalkyl group, carbon number 1~4 of the alkyl thio group, carbon number 1~4 of acyl amino group, carbon number 1~4 of acyl group, carbon number 1~4 of alkyl amino group, carbon number 1~4 of amino alkyl group, carbon number 1~4 of alkoxy group, carbon number 1~4 of

キシカルボニル基からなる群より選ばれた基を 1~4 個有する)を表す。X は直接結合または式 (2)[化 9]

【0010】

【化 9】



{式中、e は 1~4 の整数を表す。g および m はそれぞれ独立して 0~4 の整数を表す。R4 は水素原子、置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基または式(3)[化 10]}

【0011】

【化 10】



(式中、R6 は置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、フェニル基またはピリジン環を表す)で表されるアシル基を表す。

R5 は水素原子または置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基を表す}で示される構造のいずれかを表す。

n は 1~4 の整数を表す。

【0012】

Q は式(4)[化 11]

【0013】

【化 11】

alkyl group、carbon number 1~4 of halogen atom、hydroxy group、amino group、nitro group、cyano group、carbon number 1~4. ). As for X direct bond or Formula (2) [Chemical Formula 9 ]}

【0010】

[Chemical Formula 9]

{In Formula, e displays integer 1 - 4. g and m becoming independent respectively, display integer 0 - 4. As for R4 alkyl group or Formula of hydrogen atom、optionally substitutable carbon number 1~4 (3) [Chemical Formula 10 ]}

【0011】

[Chemical Formula 10]

acyl group which is displayed with (In Formula, R6 displays perfluoroalkyl group、phenyl group or pyridine ring of alkyl group、carbon number 1~4 of optionally substitutable carbon number 1~4. ) is displayed.

R5 displays alkyl group of hydrogen atom or optionally substitutable carbon number 1~4 } with displays any of structure which is shown.

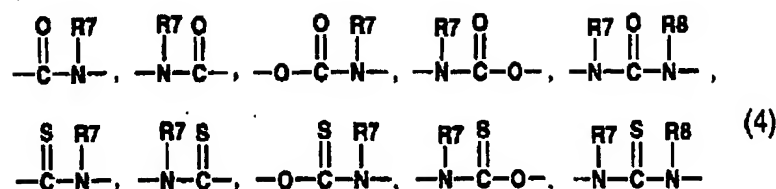
n displays integer 1 - 4. }

【0012】

As for Q Formula (4) [Chemical Formula 11 ]

【0013】

[Chemical Formula 11]



(式中、R7 および R8 はそれぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基を表す)で示される構造のいずれかを表す。

【0014】

R1 および R2 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアミノアルキル基、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルアミノ基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数 1~4 のアルコキシカルボニル基を表す。

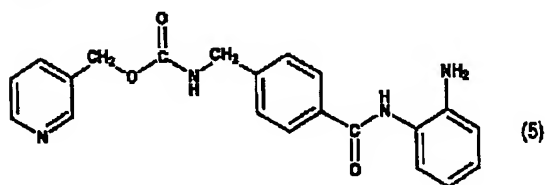
【0015】

R3 は、アミノ基または水酸基を表す。

]で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[2] 式 (5)[化 12]

【0016】

[化 12]



で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[3] 式 (6)[化 13]

【0017】

[化 13]

any of structure which is shown with (In Formula, R7 and R8 becoming independent respectively, display alkyl group of hydrogen atom or optionally substitutable carbon number 1~4. ) is displayed.

【0014】

R1 and R2 becoming independent respectively, displays perfluoroalkyloxy group, carboxyl group of the perfluoroalkyl group, carbon number 1~4 of alkyl thio group, carbon number 1~4 of acyl amino group, carbon number 1~4 of acyl group, carbon number 1~4 of alkyl amino group, carbon number 1~4 of amino alkyl group, carbon number 1~4 of alkoxy group, carbon number 1~4 of alkyl group, carbon number 1~4 of hydrogen atom, halogen atom, hydroxy group, amino group, carbon number 1~4 or alkoxy carbonyl group of carbon number 1~4.

【0015】

R3 displays amino group or hydroxy group.

] With benzamide derivative which is shown or with histone deacetylation enzyme inhibitor which designates the pharmacologically acceptable salt as active ingredient, in addition, Formula [2] (5) [Chemical Formula 1 2 ]

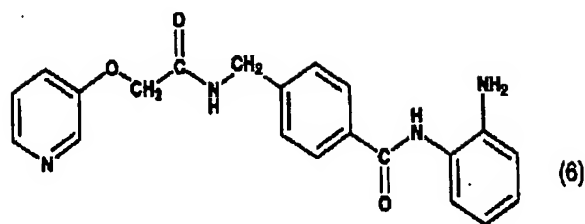
【0016】

[Chemical Formula 12]

So benzamide derivative which is shown or with histone deacetylation enzyme inhibitor which designates the pharmacologically acceptable salt as active ingredient, in addition, [3] Formula (6) [Chemical Formula 13 ]

【0017】

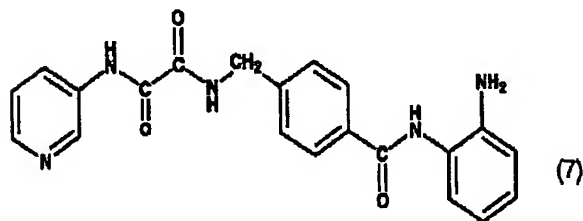
[Chemical Formula 13]



で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするヒストンデアセチラーゼ阻害剤であり、また、[4] 式(7)[化 14]

【0018】

【化 14】



で示されるベンズアミド誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[5] [1]~[4]のいずれかに記載のうち、少なくとも 1 つを有効成分として含有する抗癌剤であり、また、[6] [1]~[4]のいずれかに記載のうち、少なくとも 1 つを有効成分として含有する皮膚病の治療および/または改善剤であり、また、[7] [1]~[4]のいずれかに記載のうち、少なくとも 1 つを有効成分として含有する感染症の治療および/または改善剤であり、また、[8] [1]~[4]のいずれかに記載のうち、少なくとも 1 つを有効成分として含有するアレルギー性疾患の治療および/または改善剤であり、また、[9] [1]~[4]のいずれかに記載のうち、少なくとも 1 つを有効成分として含有する自己免疫性疾患の治療および/または改善剤であり、また、[10] [1]~[4]のいずれかに記載のうち、少なくとも 1 つを有効成分として含有する遺伝子治療効果増強剤であり、また、[11] [1]~[4]のいずれかに記載のうち、少なくとも 1 つを有効成分として含有する血管性疾患の治療および/または改善剤であり、また、[12] [1]~[4]のいずれかに記載のうち、少なくとも 1 つを有効成分として含有する医薬品である。

【0019】

【発明の実施の形態】

So benzamide derivative which is shown or with histone deacetylase inhibitor which designates the pharmacologically acceptable salt as active ingredient, in addition, [4] Formula (7) [Chemical Formula 14]

【0018】

[Chemical Formula 14]

So benzamide derivative which is shown or with histone deacetylation enzyme inhibitor which designates the pharmacologically acceptable salt as active ingredient, in addition, [5] [1] - while stating in any of [4], with anticancer drug which contains at least one as active ingredient, in addition, [6] [1] - while stating in any of [4], with treatment and/or improving agent of dermatological disease which contains at least one as active ingredient, in addition, [7] [1] - While stating in any of [4], with treatment and/or improving agent of the infection which contains at least one as active ingredient, in addition, [8] [1] -while stating in any of [4], with treatment and/or improving agent of allergy disease which contains at least one as active ingredient, in addition, [9] [1] - whilestating in any of [4], with treatment and/or improving agent of autoimmune disorder which contains at least one as active ingredient, In addition, [10] [1] - while stating in any of [4], with the genetic therapeutic effective promotor which contains at least one as active ingredient, in addition, [11] [1] - while stating in any of [4], with treatment and/or improving agent of vascular disorder which contains at least one as active ingredient, in addition, [12] [1] - while stating in any of [4], it is a drug which contains at least one as active ingredient.

【0019】

[Embodiment of the Invention]

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明でいう炭素数 1~4 とは、単位置換基あたりの炭素数を表す。

すなわち、例えばジアルキル置換の場合は、炭素数 2~8 を意味する。

【0020】

式(1)で示される化合物における縮合ピリジン環とは、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、フロピリジン、チエノピリジン、ピロロピリジン、オキサゾロピリジン、イミダゾロピリジン、チアゾロピリジンなどの 2 環式縮合ピリジン環などを挙げることができる。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

【0021】

炭素数 1~4 のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などを挙げることができる。

炭素数 1~4 のアルコキシ基とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、アリルオキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などを挙げることができる。

炭素数 1~4 のアミノアルキル基とは、例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノプロピル基などを挙げることができる。

【0022】

炭素数 1~4 のアルキルアミノ基とは、例えば N-メチルアミノ基、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N,N-ジイソプロピルアミノ基などを挙げることができる。

炭素数 1~4 のアシル基とは、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基を挙げることができる。

【0023】

炭素数 1~4 のアシルアミノ基とは、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基などを挙げることができる。

【0024】

炭素数 1~4 のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などを挙げることができる。

Below, this invention is explained in detail.

carbon number 1~4 as it is called in this invention, carbon number per unit substituent is displayed.

In case of namely, for example dialkyl-substituted, carbon number 2~8 is meant.

[0020]

Condensation pyridine ring in compound which is shown with Formula (1), quinoline, isoquinoline, naphthyridine, furylpyridine, thienopyridine, pyrrolo pyridine, oxazolopyridine, imidazo pyridine, thiazolopyridine or other 2 rings type condensation pyridine ring etc can be listed.

halogen atom, fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom can be listed.

[0021]

alkyl group of carbon number 1~4, for example methyl group, ethyl group, n- propyl group, isopropyl group, n- butyl group, isobutyl group, s-butyl group, t- butyl basis etc can be listed.

alkoxy group of carbon number 1~4, for example methoxy group, ethoxy group, n- propoxy group, isopropoxy group, allyl oxy group, n- butoxy group, isobutoxy group, s-butoxy group, t- butoxy group etc can be listed.

amino alkyl group of carbon number 1~4, for example aminomethyl group, 1- aminoethyl group, 2- aminopropyl group etc can be listed.

[0022]

alkyl amino group of carbon number 1~4, for example N- methylamino group, N, N- dimethylamino group, N, N- diethyl amino base and N- methyl-N- ethylamino group, N, N- diisopropylamino group etc can belisted.

acyl group of carbon number 1~4, for example acetyl group, propanoyl group, butanoyl group can be listed.

[0023]

acyl amino group of carbon number 1~4, for example acetyl amino group, propanoyl amino group, butanoyl amino group etc can be listed.

[0024]

alkyl thio group of carbon number 1~4, methylthio group, ethyl thio group, propyl thio group etc can be listed.

炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基とは、例えばトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基などを挙げることができる。

【0025】

炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基とは、例えばトリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基などを挙げることができる。

炭素数 1~4 のアルコキシカルボニル基とは、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などを挙げることができる。

【0026】

置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などやこれに置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、ピリジン環からなる群より選ばれた基を 1~4 個有するものを挙げることができる。

薬理学的に許容される化合物の塩とは、この分野で常用される塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸や、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。

【0027】

医薬品とは抗癌剤の他、皮膚病、感染症、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患、血管性疾患などの治療および/または改善薬または遺伝子治療効果増強剤を表す。

式(1)で表される化合物において不斉炭素有する場合は、異なった立体異性形態またはラセミ形態を含む立体異性形態の混合物の形態で存在することができる。

すなわち、本発明はこのように規定した種々の形態をも包含するが、これらも同様に有効成分化合物として用いることができる。

【0028】

以下、本発明の式(1)で示される代表的化合物を表-1[表 1-表 14]に例示する。

なお、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

perfluoroalkyl group of carbon number 1~4, for example trifluoromethyl group, pentafluoroethyl group etc can be listed.

[0025]

perfluoroalkyloxy group of carbon number 1~4, for example trifluoromethoxy group, penta fluoro ethoxy group etc can be listed.

alkoxy carbonyl group of carbon number 1~4, for example methoxycarbonyl group, ethoxy carbonyl group etc can be listed.

【0026】

alkyl group of optionally substitutable carbon number 1~4, for example methyl group, ethyl group, n- propyl group, isopropyl group, n- butyl group, isobutyl group, s-butyl group, t- butyl basis etc and in this those which 1 - 4 possess group which is chosen can be listed from group which consists of halogen atom, hydroxy group, amino group, nitro group, cyano group, phenyl group, pyridine ring as substituent.

salt of acceptable compound, salt of hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid or other inorganic acid and acetic acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, citric acid, benzoic acid, trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid, methane sulfonic acid or other organic acid which are regularly used with this field can be listed to pharmacological.

【0027】

drug other than anticancer drug, dermatological disease, infection, allergy disease, autoimmune disorder, vascular disorder or other treatment and/or improvement medicine or the genetic therapeutic effective promotor is displayed.

When it possesses asymmetric carbon in compound which is displayed with the Formula (1), it can exist with form of mixture of stereoisomeric form which includes stereoisomeric form or racemic form which differs.

namely, this invention this way includes also various form which is stipulated, but these in same way you can use as active ingredient compound.

【0028】

Below, representative compound which is shown with Formula (1) of this invention is illustrated to Table 1 [Table 1-Table 14].

Furthermore, this invention is not something which is limited as these examples.

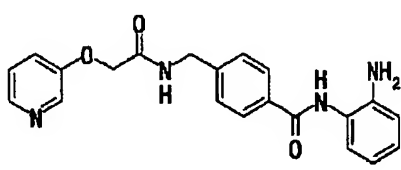
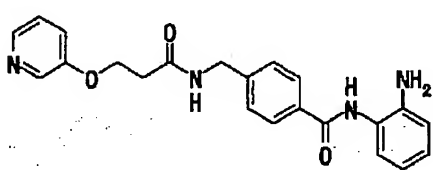
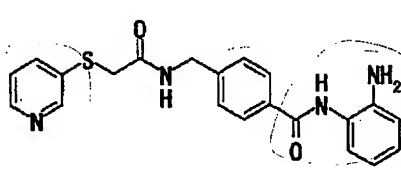
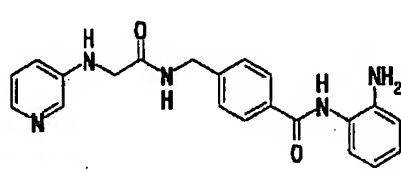
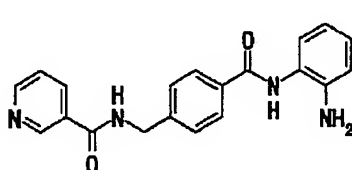
【0029】

[0029]

【表 1】

[Table 1]

表-1

化合物番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	

【0030】

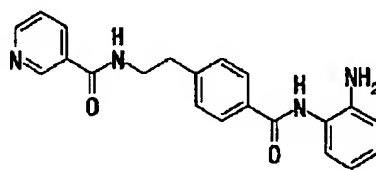
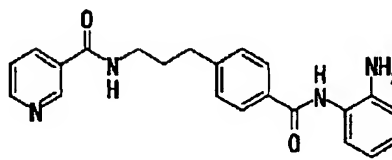
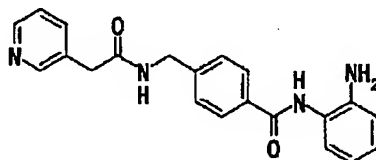
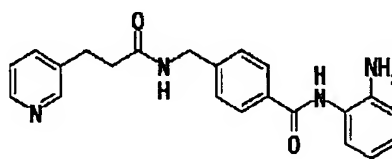
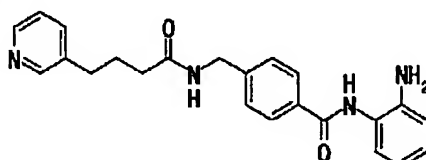
[0030]

【表 2】

[Table 2]



表-1

化合物番号	構造式
6	
7	
8	
9	
10	

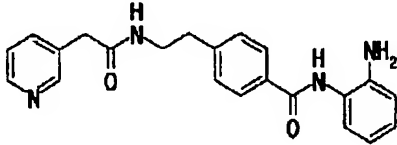
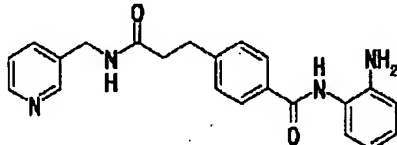
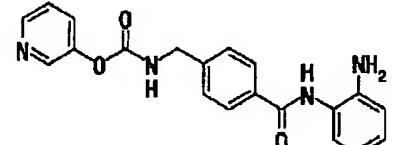
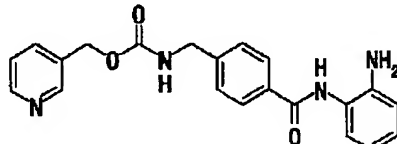
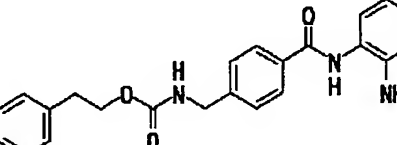
【0031】

【表 3】

[0031]

[Table 3]

表-1

化合物番号	構造式
11	
12	
13	
14	
15	

【0032】

【0032】

【表 4】

【Table 4】

表-1

化合物番号	構造式
16	 <chem>Nc1ccccc1NC(=O)c2ccc(cc2)CNC(=O)OCCCNc3ccncc3</chem>
17	 <chem>Nc1ccccc1NC(=O)c2ccc(cc2)CNC(=O)OCc3ccncc3</chem>
18	 <chem>Nc1ccccc1NC(=O)c2ccc(cc2)CNC(=S)OCc3ccncc3</chem>
19	 <chem>Nc1ccccc1NC(=O)c2ccc(cc2)CNC(=O)NCCNc3ccncc3</chem>
20	 <chem>Nc1ccccc1NC(=O)c2ccc(cc2)CNC(=O)NCc3ccncc3</chem>

【0033】

【表 5】

[0033]

[Table 5]

表-1

化合物番号	構造式
21	
22	
23	
24	
25	

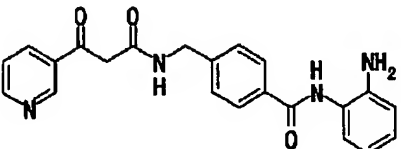
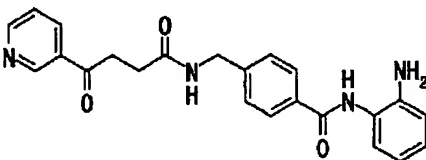
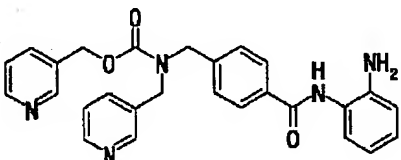
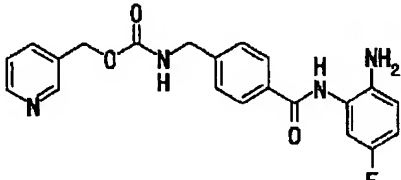
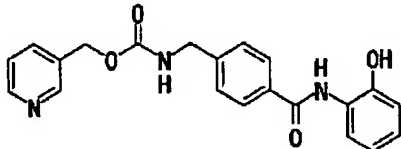
【0034】

【表 6】

[0034]

[Table 6]

表-1

化合物番号	構造式
26	
27	
28	
29	
30	

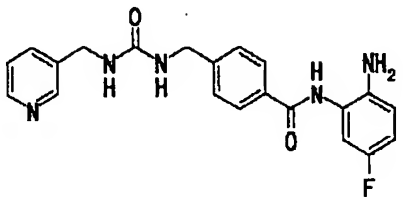
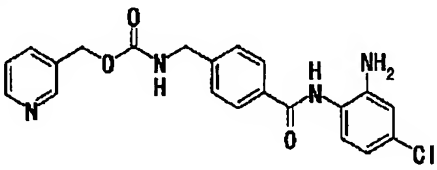
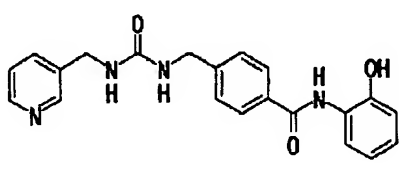
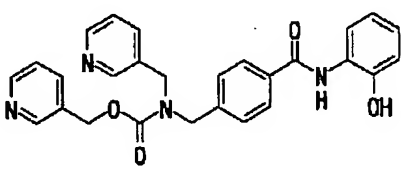
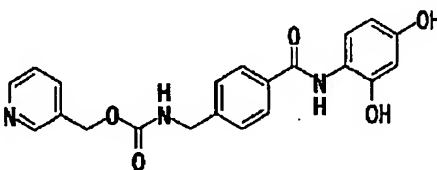
【0035】

【表 7】

[0035]

[Table 7]

表-1

化合物番号	構造式
31	
32	
33	
34	
35	

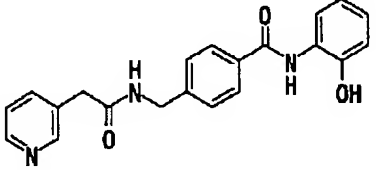
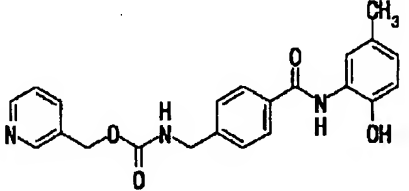
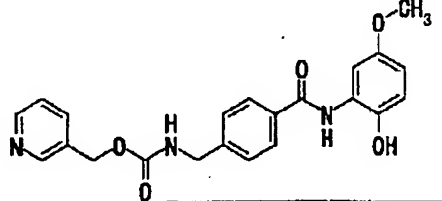
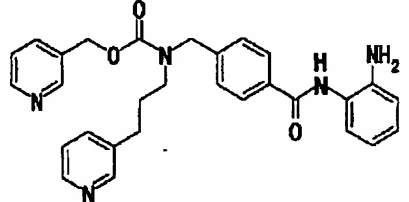
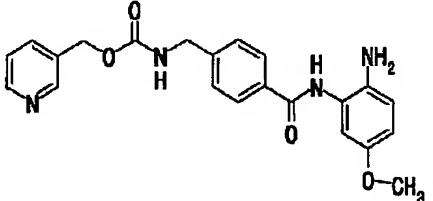
【0036】

【表 8】

[0036]

[Table 8]

表-1

化合物番号	構造式
36	
37	
38	
39	
40	

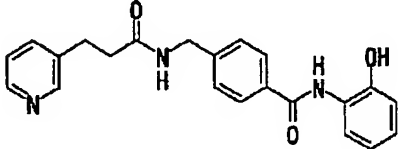
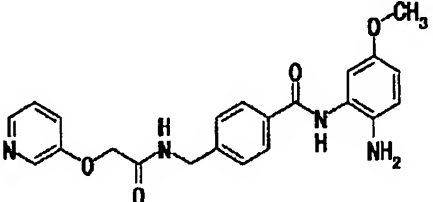
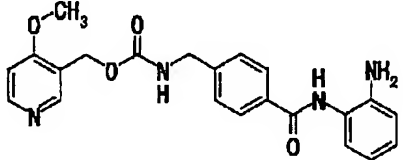
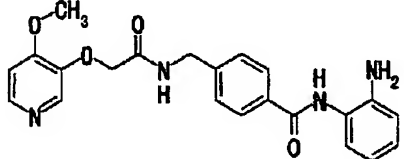
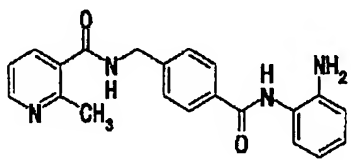
【0037】

[0037]

【表 9】

[Table 9]

図-1

化合物番号	構造式
41	
42	
43	
44	
45	

【0038】

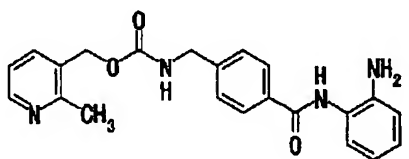
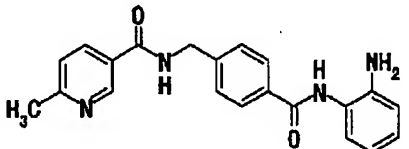
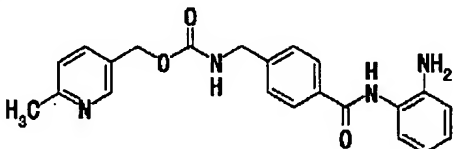
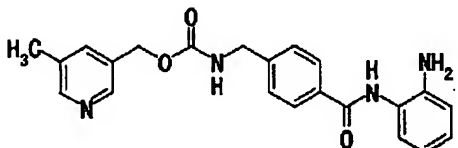
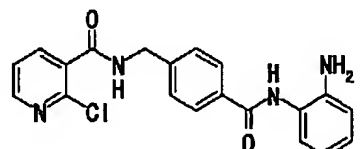
【表 10】

【0038】

[Table 10]



表-1

化合物番号	構造式
46	
47	
48	
49	
50	

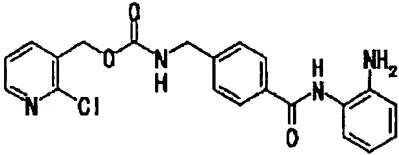
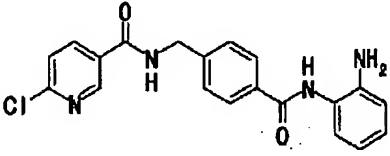
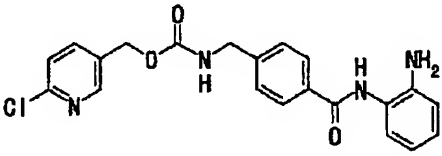
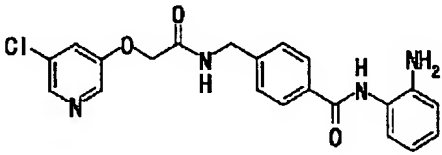
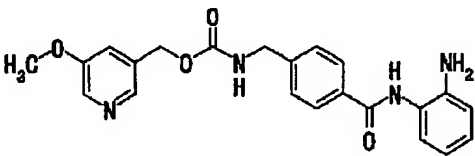
【0039】

[0039]

【表 11】

[Table 11]

表-1

化合物番号	構造式
51	
52	
53	
54	
55	

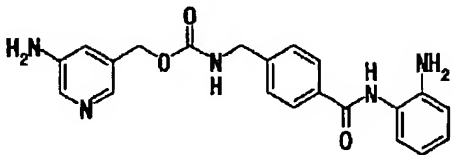
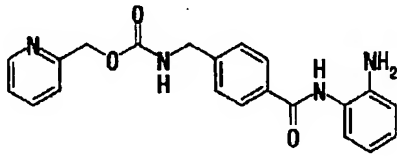
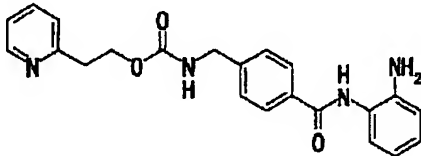
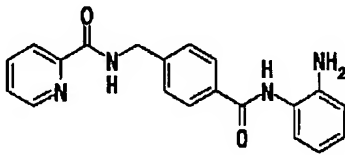
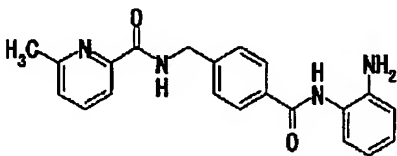
【0040】

[0040]

【表 12】

[Table 12]

表-1

化合物番号	構造式
56	
57	
58	
59	
60	

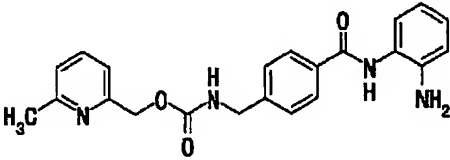
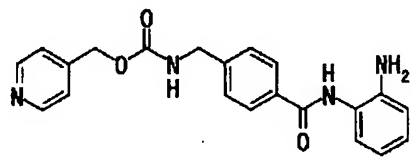
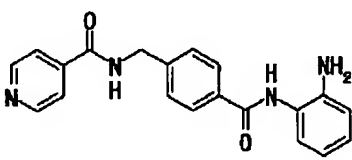
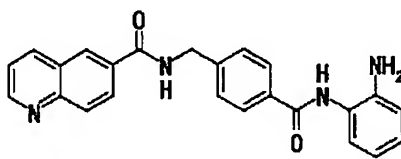
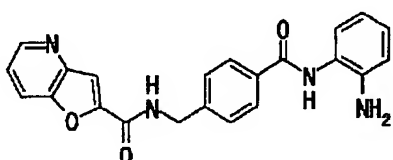
【0041】

【表 13】

[0041]

[Table 13]

表-1

化合物番号	構造式
61	
62	
63	
64	
65	

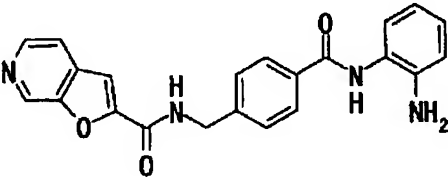
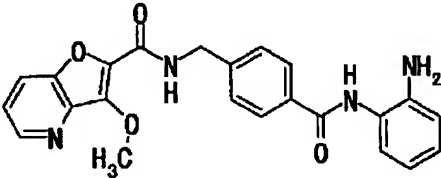
【0042】

[0042]

【表 14】

[Table 14]

表-1

化合物番号	構造式
66	
67	

本発明の式(1)で示される化合物またはその薬理的に許容される塩の製造は、特願平09-260277に記載の方法によって行うことができるが、例えば下記のような方法により製造することができる。

(a) 式(8)[化 15]

【0043】

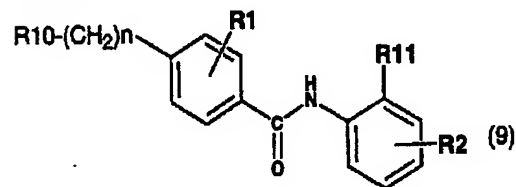
【化 15】

**A-X-R9 (8)**

[式中、A および X は前記と同義。R9 は -C(=G)OH(G は、酸素原子または硫黄原子を表す)または-NH<sub>2</sub> を表す。]で示される化合物と式(9)[化 16]

【0044】

【化 16】



[式中、R1、R2 および n は前記と同義。R10 は R9 が -C(=G)OH(G は前記と同義)のときは -NH<sub>2</sub> を表し、R9 が -NH<sub>2</sub> のときは -C(=G)OH(G は前記と同義)を表す。R11 は tert-ブトキシカルボニル基などの通常のペプチド形成反応に用いられる保護基で保護されたアミノ基またはベンジル基

compound which is shown with Formula (1) of this invention or as for produces pharmacologically acceptable salt, is possible with method which is stated in Japan Patent Application Hei 09-260277, it can produce, but as in for example description below with method.

Formula (a) (8) [Chemical Formula 15]

[0043]

[Chemical Formula 15]

compound and Formula which are shown with [In Formula, as for A and X description above and synonymy. -C(=G)OH (G displays oxygen atom or sulfur atom.) or -NH<sub>2</sub> you display R9. ] (9) [Chemical Formula 16]

[0044]

[Chemical Formula 16]

compound which is shown with [In Formula, as for R1, R2 and n description above and synonymy. When R9 -C being a (=G)OH (As for G description above and synonymy), -NH<sub>2</sub> you display the R10, when R9 -NH<sub>2</sub> being, -C you display (=G)OH (As for G description above and synonymy). As for R11 hydroxy group which is protected with protecting group

などの通常のペプチド形成反応に用いられる保護基で保護された水酸基を表す。]で示される化合物を縮合反応に付すか、

(b) 式(10)[化 17]

【0045】

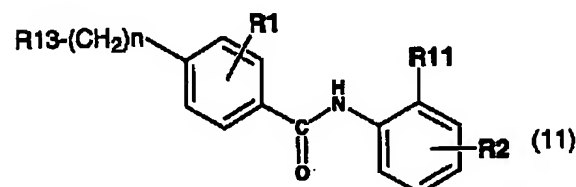
【化 17】

**A-X-R12 (10)**

(式中、A および X は前記と同義。R12 は-OH または-NH<sub>2</sub> を表す。)で示される化合物と式(11)[化 18]

【0046】

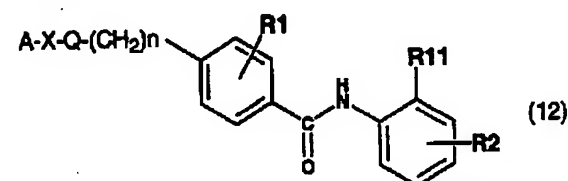
【化 18】



(式中、R1、R2、R11 および n は前記と同義。R13 は-OH または-NH<sub>2</sub> を表す。)で示される化合物を、N,N'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-チオカルボニルジイミダゾール、ホスゲンまたはチオホスゲンなどを用いて縮合反応に付して得られる式(12)[化 19]

【0047】

【化 19】



(式中、A、X、Q、n、R1、R2 および R11 は前記と同義。)で示される化合物の保護基を除去することにより本発明の化合物を得ることができる。

(c) 式(8)で示される化合物と式(13)[化 20]

which is used for protected amino group or benzyl group or other conventional peptide formation reaction with protecting group which is used for the t-Bu isobutyryl carbonyl group or other conventional peptide formation reaction is displayed. ] it attaches on condensation reaction?,

Formula (b) (10) [Chemical Formula 17]

[0045]

[Chemical Formula 17]

compound and Formula which are shown with (In Formula, as for A and X description above and synonymy. -OH or -NH<sub>2</sub> you display R12. ) (11) [Chemical Formula 18]

[0046]

[Chemical Formula 18]

compound which is shown with (In Formula, as for R1, R2, R11 and n description above and synonymy. -OH or -NH<sub>2</sub> you display R13. ), attaching on condensation reaction making use of N,N'-carbonyl diimidazole, N,N'-thiocarbonyl diimidazole, phosgene, or thio phosgene etc Formula which is acquired (12) [Chemical Formula 19]

[0047]

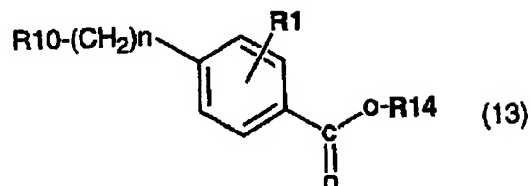
[Chemical Formula 19]

compound of this invention can be acquired by removing protecting group of the compound which is shown with (In Formula, as for A, X, Q, n, R1, R2 and R11 description above and synonymy. ).

compound and Formula which are shown with Formula (c) (8) (13) [Chemical Formula 20]

【0048】

【化 20】

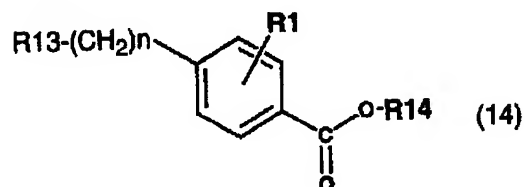


(式中、R1、R10 および n は前記と同義。R14 は、メチル基、エチル基または tert-ブチル基を表す。)で示される化合物を縮合反応に付すか、

(d) 式(10)で示される化合物と式(14)[化 21]

【0049】

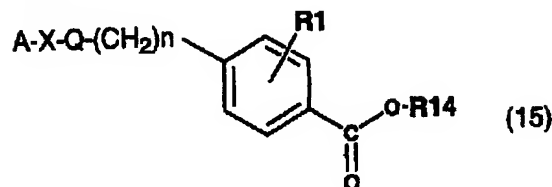
【化 21】



(式中、R1、R13、R14 および n は前記と同義。)で示される化合物を、N,N'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-チオカルボニルジイミダゾール、ホスゲンまたはチオホスゲンなどを用いて縮合反応に付して得られる式(15)[化 22]

【0050】

【化 22】



(式中、A、X、Q、n、R1 および R14 は前記と同義。)で示される化合物を加水分解して得られる式(16)[化 23]

【0051】

【化 23】

【0048】

[Chemical Formula 20]

compound which is shown with (In Formula, as for R1、R10 and n description above and synonymy. R14 displays methyl group、ethyl group or t- butyl basis. ) it attaches on condensation reaction?,

compound and Formula which are shown with Formula (d) (10) (14) [Chemical Formula 2 1 ]

【0049】

[Chemical Formula 21]

compound which is shown with (In Formula, as for R1、R13、R14 and n description above and synonymy. ), attaching on condensation reaction making use of N, N'-carbonyl diimidazole、N, N'-thiocarbonyl diimidazole、phosgene, or thio phosgene etc Formula which is acquired (15) [Chemical Formula 2 2 ]

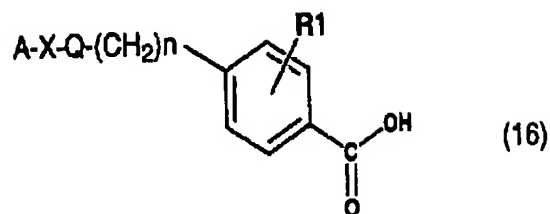
【0050】

[Chemical Formula 22]

hydrolysis doing compound which is shown with (In Formula, as for A、X、Q、n、R1 and R14 description above and synonymy. ), Formula which is acquired (16) [Chemical Formula 2 3 ]

【0051】

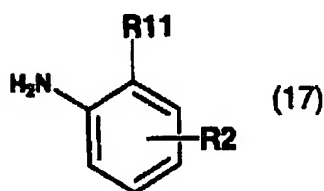
[Chemical Formula 23]



(式中、A、X、Q、n および R1 は前記と同義。)で示される化合物を式(17)[化 24]

【0052】

【化 24】

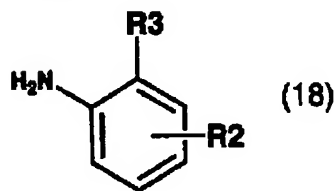


(式中、R2 および R11 は前記と同義。)で示される化合物と縮合反応に付して得られる式(12)で示される化合物の保護基を除去することによっても本発明の化合物を得ることができる。

(e) 式(16)で示される化合物と式(18)[化 25]

【0053】

【化 25】



(式中、R2 および R3 は前記と同義。)で示される化合物を縮合反応に付すことによっても本発明の化合物を得ることができる。

【0054】

代表的な中間体の合成について述べる。

式(8)で示される化合物は、式(19)[化 26]

compound which is shown with (In Formula, as for A、X、Q、n and R1 description above and synonymy. ) Formula (17) [Chemical Formula 2 4 ]

[0052]

[Chemical Formula 24]

Attaching on compound and condensation reaction which are shown with (In Formula, as for R2 and R11 description above and synonymy. ), it can acquire compound of this invention it removes protecting group of compound which is shown with Formula (12) which is acquired with .

compound and Formula which are shown with Formula (e) (16) (18) [Chemical Formula 2 5 ]

[0053]

[Chemical Formula 25]

compound which is shown with (In Formula, as for R2 and R3 description above and synonymy. ) it attaches on condensation reaction and it can acquire compound of this invention with .

[0054]

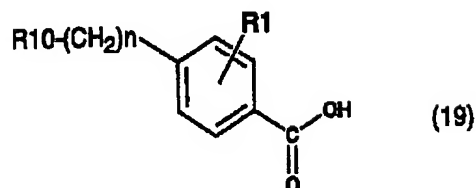
You express concerning synthesis of representative intermediate.

As for compound which is shown with Formula (8), Formula (19) [Chemical Formula 2 6 ]



【0055】

【化 26】



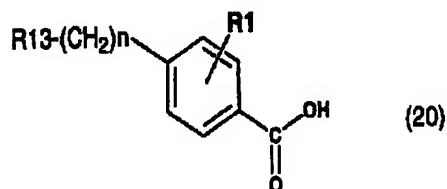
(式中、R1、R10 および n は前記と同義。)で示される安息香酸誘導体に適当な保護基を導入した後、式(17)で示される化合物と縮合反応に付し、さらに脱保護を行うことにより得ることができる。

【0056】

式(11)で示される化合物は、式(20)[化 27]

【0057】

【化 27】



(式中、R1、R13 および n は前記と同義。)で示される安息香酸誘導体に適当な保護基を導入した後、式(17)で示される化合物と縮合反応に付し、さらに脱保護を行うことにより得ることができる。

式(17)で示される化合物は、式(18)で示される化合物に保護基を導入することにより得ることができる。

【0058】

次に反応について述べる。

(a)の縮合反応は、通常のペプチドにおけるアミド結合形成反応、例えば活性エステルまたは混合酸無水物または酸塩化物の方法によって実施することができる。

例えば、カルボン酸成分[式(8)において R9 が -C(=G)OH(G は前記と同義。)で示される化合物または式(9)において R10 が -C(=G)OH(G は前記と同義)で示される化合物]と 2、4、5-トリクロロ

【0055】

[Chemical Formula 26]

After introducing suitable protecting group into benzoic acid derivative which is shown with (In Formula, as for R1、R10 and n description above and synonymy. ), it attaches on compound and condensation reaction which are shown with Formula (17), it can acquire furthermore by doing deprotection.

【0056】

As for compound which is shown with Formula (11), formula (20) [Chemical Formula 2 7 ]

【0057】

[Chemical Formula 27]

After introducing suitable protecting group into benzoic acid derivative which is shown with (In Formula, as for R1、R13 and n description above and synonymy. ), it attaches on compound and condensation reaction which are shown with Formula (17), it can acquire furthermore by doing deprotection.

It can acquire compound which is shown with Formula (17), by introducing protecting group into compound which is shown with Formula (18).

【0058】

Next you express concerning reaction.

As for condensation reaction of (a ), it can execute with method of amide bond formation reaction、 for example active ester or mixed acid anhydride or acid chloride in conventional peptide.

for example carboxylic acid component [R9 -C in compound or Formula (9) which is shown with (=G ) OH (As for G description above and synonymy. ) in Formula (8) R10 -C compound which is shown with (=G ) OH (As for G

フェノール、ペンタクロロフェノールもしくは 4-ニトロフェノールなどのフェノール類、または N-ヒドロキシスクシイミド、N-ヒドロキシベンズトリアゾールなどの N-ヒドロキシ化合物を、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下に縮合させ、活性エステル体に変換した後、アミン成分[式(8)において R9 が  $-NH_2$  で示される化合物または式(9)において R10 が  $-NH_2$  で示される化合物]と縮合させることによって行うことができる。

【0059】

また、カルボン酸成分[式(8)において R9 が  $-C(=G)OH$  (G は前記と同義)で示される化合物または式(9)において R10 が  $-C(=G)OH$  (G は前記と同義)で示される化合物]を塩化オキザリル、塩化チオニル、オキシ塩化リンなどと反応させ、酸塩化物に変換した後、アミン成分[式(14)において R9 が  $-NH_2$  で示される化合物または式(9)において R10 が  $-NH_2$  で示される化合物]と縮合させることによって行うことができる。

【0060】

また、カルボン酸成分[式(8)において R9 が  $-C(=G)OH$  (G は前記と同義)で示される化合物または式(9)において R10 が  $-C(=G)OH$  (G は前記と同義)で示される化合物]をクロロ炭酸イソブチルまたはメタンスルホニルクロライドなどと反応させることによって混合酸無水物を得た後、アミン成分[式(8)において R9 が  $-NH_2$  で示される化合物または式(9)において R10 が  $-NH_2$  で示される化合物]と縮合させることによって行うことができる。

【0061】

さらにまた、当該縮合反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、ジエチルリン酸シアニド、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾロニウムクロライドなどのペプチド縮合試薬を単独で用いて行うこともできる。

【0062】

反応は、通常 -20 ~ +50 deg C で 0.5 ~ 48 時間行う。

用いられる溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N,N'-ジメチルホルムアミドの他、メタノール、エタノールなどのアルコール類またはこれらの混合物が挙げられる。

description above and synonymy)] with 2, 4 and 5 -trichloro phenol, penta chlorophenol or 4 -nitro phenol or other phenols, or condensing N- hydroxy succinimide, N- hydroxy benzotriazole or other N- hydroxy compound, under existing of the dicyclohexyl carbodiimide, after converting to active ester, it does amine component [compound where R10 is shown with  $-NH_2$  in compound or Formula (9) where R9 is shown with  $-NH_2$  in Formula (8)] with it condenses with it is possible .

【0059】

In addition, after reacting with oxalyl chloride, thionyl chloride, phosphorous oxychloride etc, converting carboxylic acid component [R9 -C in compound or Formula (9) which is shown with  $(=G) OH$  (As for G description above and synonymy) in Formula (8) R10 -C compound which is shown with  $(=G) OH$  (As for G description above and synonymy)] to acid chloride, it does amine component [compound where R10 is shown with  $-NH_2$  in compound or Formula (9) where R9 is shown with  $-NH_2$  in Formula (14)] with it condenses with it is possible .

【0060】

In addition, after acquiring mixed acid anhydride carboxylic acid component [R9 -C in compound or Formula (9) which is shown with  $(=G) OH$  (As for G description above and synonymy) in Formula (8) R10 -C compound which is shown with  $(=G) OH$  (As for G description above and synonymy)] it reacts with chloro carbon dioxide isobutyl or methane sulfonyl chloride etc with , it does amine component [compound where R10 is shown with  $-NH_2$  in compound or Formula (9) where R9 is shown with  $-NH_2$  in Formula (8)] with it condenses with it is possible .

【0061】

Furthermore and, this said condensation reaction can also do, using dicyclohexyl carbodiimide, N, N'-carbonyl diimidazole, biphenyl phosphoric acid azido, diethyl cyanophosphonate, 2- chloro-1, 3- dimethyl imidazolo Nium chloride or other peptide condensation reagent with alone.

【0062】

It reacts, usually - 20 - with + 50 deg C 0.5 - 48 -hour .

Other than for example benzene, toluene or other aromatic hydrocarbons, tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether or other ethers, methylene chloride, chloroform or other halogenated hydrocarbons, N, N- dimethylformamide, methanol, ethanol or other alcohols or you can list these mixture as the solvent which is used.

必要により有機塩基例えば、トリエチルアミンまたはピリジンなどを加えて反応する。

【0063】

(b)の縮合反応は、式(10)または式(11)で示される化合物のどちらか一方をホスゲン、チオホスゲン、N,N'-カルボニルジイミダゾールや N,N'-チオカルボニルジイミダゾールなどを用いて活性化した後、もう一方の化合物と反応させることによって行うことができる。

反応は、通常 -20~+50 deg C で 0.5~48 時間反応行う。

用いられる溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合物が挙げられる。

必要により有機塩基例えば、トリエチルアミンまたはピリジンなどを加えて反応を行う。

【0064】

(c)の縮合反応は、(a)の縮合反応と同様の方法により行うことができる。

【0065】

(d)の縮合反応は、(b)の縮合反応と同様の方法により行うことができる。

式(11)で示される化合物の保護基の除去は、通常のペプチド形成反応に用いられる条件で行われる。

例えば、式(12)において R11 が、tert-ブトキシカルボニル基で保護されたアミノ基の場合は、塩酸またはトリフルオロ酢酸などの酸で処理することにより脱保護反応を行うことができる。

【0066】

式(1)で示される化合物の塩は、式(1)で示される化合物を製造する反応で得ることもできるが、薬学的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。

その酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸や、酢酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸を挙げることができる。

これらの塩もまたフリー体の式(1)の化合物と同様に本発明の有効成分化合物として用いることができる。

It reacts including organic base for example triethylamine or pyridine etc in accordance with necessary.

[0063]

Formula (10) or either one of compound which is shown with Formula (11) one side it does condensation reaction of (b), after activating making use of phosgene, thio phosgene, N,N'-carbonyl diimidazole and N,N'-thiocarbonyl diimidazole etc, it reacts with compound of another with it is possible.

It reacts, usually - 20 - with + 50 deg C 0.5 - 48 -hour reaction.

for example benzene, toluene or other aromatic hydrocarbons, tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether or other ethers, methylene chloride, chloroform or other halogenated hydrocarbons, N, N- dimethylformamide, or you can list these mixture as solvent which is used.

It reacts including organic base for example triethylamine or pyridine etc in accordance with necessary.

[0064]

It does condensation reaction of (c), with method which is similar to the condensation reaction of (a) it is possible.

[0065]

It does condensation reaction of (d), with method which is similar to the condensation reaction of (b) it is possible.

As for removal of protecting group of compound which is shown with Formula (11), it is done with condition which is used for conventional peptide formation reaction.

When R11, it is a protected amino group in t- Bu ibis ti carbonyl group in for example Formula (12), deprotection reaction is done by treating with hydrochloric acid or the trifluoroacetic acid or other acid it is possible.

[0066]

salt of compound which is shown with Formula (1) can also obtain with reaction which produces compound which is shown with Formula (1), but it can form salt in pharmacologically acceptable acid and easy.

As acid, for example hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid or other inorganic acid and acetic acid, tartaric acid, fumaric acid, maleic acid, citric acid, benzoic acid, trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid or other organic acid can be listed.

And in same way as compound of Formula (1) of free compound you can use also these salt as active ingredient compound of this invention.

[0067]

式(1)で示される化合物は、反応混合物から通常の分離手段、例えば抽出法、再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの方法により単離精製することができる。

[0068]

本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤、遺伝子治療の効果増強薬または免疫抑制剤として有用である。

ここで細胞の増殖に関わる疾患とは、悪性腫瘍、自己免疫性疾患、皮膚病、感染症、血管性疾患、アレルギー性疾患、消化管傷害、ホルモン性疾患、糖尿病などが挙げられる。

[0069]

悪性腫瘍とは急性白血病、慢性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、マクログロブリン血症などの造血器腫瘍の他、大腸癌、脳腫瘍、頭頸部癌、乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、膵癌、膵島細胞癌、腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮癌、絨毛癌、甲状腺癌、悪性カルチノイド腫瘍、皮膚癌、悪性黒色腫、骨肉腫、軟部組織肉腫、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽細胞腫などの固形腫瘍が挙げられる。

自己免疫性疾患とはリウマチ、腎炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、ヒト自己免疫性リンパ球増殖性リンパ節症、免疫芽細胞性リンパ節症、クローン病、潰瘍性大腸炎などが挙げられる。

皮膚病とは乾せん、アトピー性皮膚炎、寄生性皮膚疾患、脱毛症、化膿性皮膚疾患、皮膚硬化症などが挙げられる。

感染症とは、様々な細菌、ウイルスあるいは寄生虫などの感染によって引き起こされる疾患を意味する。

血管性疾患とは、動脈硬化症などが挙げられる。

遺伝子治療の効果増強とは、遺伝子ベクター導入の効率化、導入遺伝子の発現亢進などが挙げられる。

[0067]

compound which is shown with Formula (1) isolation and purification is possible from reaction mixture with conventional separation means, for example extraction method, recrystallization method, column chromatography or other method.

[0068]

benzamide derivative which has histone deacetylation enzyme inhibition of this invention is useful as effective enhancer or immunosuppressant of treatment and/or improving agent, genetic therapeutic of disorder which relates to themultiplication of cell.

disorder which relates to multiplication of cell here, you can list malignant tumor, autoimmune disorder, dermatological disease, infection, vascular disorder, allergy disease, alimentary canal damage, hormone characteristic disorder, diabetes etc.

[0069]

malignant tumor other than acute leukemia, chronic leukemia, malignant lymphoma, multiple myeloma, macroglobulinaemia or other hematopoietic tumor, carcinoma of the colon, brain tumor, head cervix cancer, breast cancer, lung cancer, esophagus cancer, stomach cancer, liver cancer, gall bladder cancer, bile duct cancer, pancreatic cancer, islets of Langerhans cell cancer, kidney cell cancer, adrenal cortex cancer, bladder cancer, prostate cancer, testes tumor, ovarian cancer, uterine cancer, chorioma, thyroid cancer, you can list malignancy carcinoid tumor, skin cancer, malignant melanoma, osteosarcoma, soft tissue sarcoma, neuroblastoma, Wilm&apos;s tumor, retinoblastoma or other solid tumor.

autoimmune disorder you can list rheumatism, nephritis, diabetes, systemic erythematodes, human autoimmune lymphocyte proliferation characteristic lymph node symptom, the immunity bud cellular lymph node symptom and Crohn&apos;s disease, ulcerative colitis etc.

dermatological disease you can list psoriasis, acne, eczema, endogenous eczema, parasitic dermititis, hair loss symptom and purulent dermititis, skin muscardine etc.

infection, disorder which is caused with various bacterium, virus or the parasite or other infection is meant.

vascular disorder, you can list arteriosclerosis etc.

Effective reinforcement of genetic therapeutic, you can list revelation accentuation etc of making efficient, introduced gene of gene vector introduction.

なお、本発明の対象疾患はこれらに限定されることはない。

【0070】

本発明の有効成分化合物は、医薬品として有用であり、これらは一般的な医療製剤の形態で用いられる。

製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。

この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)および坐剤等が挙げられる。

【0071】

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。

その例としては、例えば乳糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロピルアルコール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、カルメロースカルシウム、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、タルク、ステアリン酸塩、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用することができる。

さらに錠剤については、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶性被包錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0072】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体として従来この分野で公知のものを広く使用できる。

その例としては、例えば結晶セルロース、乳糖、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン等の結合剤、カルメロースカルシウム、カンテン等の崩壊剤等が挙げられる。

Furthermore, as for object disorder of this invention there are not times when it is limited in these.

[0070]

As for active ingredient compound of this invention, being useful as drug, as for these it is used with form of general medicine formulation.

formulation is manufactured making use of filler, extender, binder, humectant, disintegrating agent, surfactant, lubricant or other diluent or diluting agent which usually is used.

As this pharmaceutical formulation be able to select various form, making representative ones, you can list tablets, pill, powder, liquid, suspension, emulsion, granule, capsules, injectable (liquid, suspension etc) and suppository etc according to treatment objective.

[0071]

When it forms in form of tablets, various ones which are well known from until recently with this field as support can be used widely.

As example, for example lactose, fructose, starch, calcium carbonate, kaolin, crystalline cellulose, silicic acid or other diluting agent, water, ethanol, propyl alcohol, single syrup, fructose solution, starch liquid, gelatin solution, carboxymethyl cellulose, the shellac, methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone or other binder, drying starch, sodium alginate, agar powder, croscarmellose calcium, starch, lactose or other disintegrating agent, sucrose, cocoa butter, hydrogenated oil or other breakdown inhibitor, quaternary ammonium salt group, sodium lauryl sulfate or other absorption promotor, glycerin, starch or other humectant, starch, lactose, kaolin, bentonite (DANA 71.3.1a.1-2), colloidal silicic acid or other adsorbent, talc, stearate, polyethylene glycol or other lubricant etc can be used.

Furthermore concerning tablets, it can make tablets, for example sugar-coated tablet, gelatin capsule, enteric wrap pill, film-coated tablet or two layers pill, multilayer pill which administers conventional coating according to need.

[0072]

When it forms in form of pill, those of public knowledge can be used until recently widely with this field as support.

As example, you can list for example crystalline cellulose, lactose, starch, hardened vegetable oil, kaolin, talc or other diluting agent, gum arabic powder, tragacanth powder, gelatin or other binder, croscarmellose calcium, agar or other disintegrating agent etc.

[0073]

カプセル剤は、常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

[0074]

注射剤として調製する場合、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているもの、例えば水、エタノール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用することができる。

この場合等張性の溶液を調製するのに必要な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

[0075]

坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用することができる。

その例としては、例えば半合成グリセライド、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。

[0076]

さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

[0077]

本発明のこれらの医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量は、特に限定されずに広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約 1~70 重量%、好ましくは約 5~50 重量%とするのがよい。

[0078]

本発明のこれら医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件に応じた方法で投与される。

例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には、経口投与さ

[0073]

capsules is manufactured mixing with various support which usually illustrated active ingredient compound at description above in accordance with the conventional method, being filled in hard gelatin capsule, flexible capsule etc.

[0074]

When it manufactures, as injectable liquid, emulsion and suspension are done sterilization, at same time it is a blood and a isotonic, when it is desirable, forms in these form, in this field as diluent common use those which are done. for example water, ethanol, macrogol, propylene glycol, ethoxylated isostearyl alcohol, polyoxy conversion isostearyl alcohol and polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters etc can be used.

In this case in order to manufacture solution of isotonicity it is impossible to contain salt, fructose or glycerin of necessary quantity in pharmaceutical formulation, in addition to add conventional solubilizer, buffer, anesthetic etc is possible.

[0075]

When it forms in form of suppository, those of prior public knowledge can be used widely as support.

As example, esters, polyethylene glycol etc of for example semisynthetic glyceride, cacao butter, higher alcohol, higher alcohol can be listed.

[0076]

Furthermore according to need colorant, preservative, perfume and flavor agent, sweetener etc and it is possible also to contain other drug in pharmaceutical formulation.

[0077]

this invention remains and others quantity of active ingredient compound which it should contain in pharmaceutical formulation especially without being limited is appropriately selected from broad range, but it is good usually to make approximately 1 - 70 weight%, preferably approximately 5 - 50 weight% in formulation composition.

[0078]

this invention remain and others as for administration method of pharmaceutical formulation as for especially restriction not to be, it is prescribed with extent of age, gender, disorder of various formulation type, patient and method which responds to other condition.

In case of for example tablets, pill, liquid, suspension, emulsion, granule and capsules, oral dosage it is done, case

れ、注射剤の場合は、単独でまたはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。

坐剤の場合は直腸内投与される。

【0079】

本発明のこれら医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量としては、体重 1kg 当り、一日約 0.0001~100mg 程度とするのがよい。

また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約 0.001~1,000mg の範囲で含有されることが望ましい。

【0080】

本発明の式(1)で表される化合物およびその塩は、薬理学的に効果を示す投与量において毒性を示さない。

【0081】

【実施例】

以下に本発明を実施例で詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

試験例 1(ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用)

(1)[<sup>3</sup>H]アセチルヒストンの調製

K562 細胞(10<sup>8</sup> 個)を [<sup>3</sup>H]n-酪酸ナトリウムで標識し、吉田らの方法(J.Biol.Chem., 265:17174, 1990)に従ってヒストンを抽出した。

(2)ヒストン脱アセチル化酵素の部分精製

K562 細胞(2.5X10<sup>8</sup> 個)より採取した核を吉田らの方法(J.Biol.Chem., 265:17174, 1990)により抽出し、その抽出液を MonoQ HR5/5(ファルマシア社)を用い、0-1M の NaCl の濃度勾配によりヒストン脱アセチル化酵素の部分精製を行った。

(3)ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性の測定

(1)で調製した [<sup>3</sup>H]アセチルヒストンを 100 μg/ml と(2)で調製したヒストン脱アセチル化酵素分画 2 μl を含む緩衝液 A[組成:5mM リン酸カリウム(pH7.5)、5%グリセロール、13mM EDTA]50 μl 中で、10 分間 37 deg C にて反応をさせた。

of the injectable, or mixing with fructose, amino acid or other conventional supplemental liquid with alone, intravenous administration it is done, furthermore intramuscular, subcutaneous or intraperitoneal administration is done with according to need alone.

In case of suppository intrarectal administration it is done.

【0079】

this invention remains and others dose of pharmaceutical formulation is selected appropriately by extent and other condition of age, gender, disorder of the administration method, patient, but it is good to make body weight per kg, one day approximately 0.0001 -100 mg extent, as quantity of active ingredient compound usually.

In addition in formulation of dosage unit form active ingredient compound is contained in range of approximately 0.001 - 1,000 mg is desirable.

【0080】

compound or its salt which are displayed with Formula (1) of the this invention do not show toxicity in dose which shows effect in the pharmacological.

【0081】

[Working Example(s)]

Below this invention is explained in detail with Working Example, but this invention is not something which is limited in these.

Test Example 1 (histone deacetylation enzyme inhibition )

Manufacturing (1) [<sup>3</sup>H] acetyl histone

labelling it did K562 cell (10<sup>8</sup> ) with [<sup>3</sup>H] n-sodium butanoate, followed to method (Journal of Biological Chemistry (0021 - 9258, JBCHA3 ). 265: 17174 and 1990) of Yoshida and and others extracted histone.

portion refining of (2) histone deacetylation enzyme

K562 cell (2.5 X10<sup>8</sup> ) from it extracted nucleus which recovers with method (Journal of Biological Chemistry (0021 - 9258, JBCHA3 ). 265: 17174 and 1990) of Yoshida, and others it refined histone deacetylation enzyme portion extracted liquid making use of MonoQ HR5/5 (Pharmacia ), with concentration gradient of NaCl of 0 - 1 M.

Measurement of (3) histone deacetylation enzyme inhibitory activity

[<sup>3</sup>H] acetyl histone which is manufactured with (1) buffer A which includes 100;μg/ml and histone deacetylation enzyme fraction 2 ;μl which is manufactured with (2) [composition:5 mM potassium phosphate (pH 7.5 ), 5% glycerol, 13 mM EDTA ] in 50;μl,

中で、10 分間 37 deg C にて反応をさせた。

2.5 規定塩酸を添加して反応を停止した後、酢酸エチル 550  $\mu$ l を加え、ボルテックスおよび遠心を行い、酢酸エチル層 400  $\mu$ l をシンチレーションバイアルに採取し、2ml のシンチレーターを加えて反応により遊離した [ $^3$ H] 酢酸の放射活性を測定した。

ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性の測定は、供試化合物を DMSO に溶解後、緩衝液 A で適宜希釈して反応系に添加して、50% の酵素阻害を惹起する薬物の濃度 ( $IC_{50}$ :  $\mu$  M) を求めた。

以下に、実験結果を、表-2[表 15~表 17]に示した。

【0082】

【表 15】

表-2 ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用

詳細な説明の 活性値

表-1 中の化合物番号 ( $IC_{50}$ :  $\mu$  M)

1 2.01  
4 9.13  
5 4.20  
8 4.23  
9 7.01  
11 18.50  
12 6.89  
13 0.87  
14 3.22  
15 3.72  
16 2.88  
17 2.66  
18 2.43  
19 1.94  
20 5.11  
22 2.46

it reacted with 10 min 37 deg C.

2.5 Adding normal hydrochloric acid, after stopping reaction, it did vortex and centrifugation including ethylacetate 550  $\mu$ l, ethyl acetate layer 400  $\mu$ l recovered in scintillation vial, including scintillator of 2 ml it measured radioactivity of [ $^3$ H] acetic acid which separates due to reaction.

Measurement of histone deacetylation enzyme inhibitory activity, in DMSO after melting, diluting the test compound appropriately with buffer A, adding to reaction system, sought the concentration ( $IC_{50}$ :  $\mu$  M) of drug which causes 50% enzyme inhibition.

Below, experimental result, was shown in Table 2 [Table 15~Table 17 ].

【0082】

[Table 15]

Table 2 histone deacetylation enzyme inhibition

X X X X X X X X X X X X X X X X X X X

activity of detailed description

compound number in Table 1 ( $IC_{50}$ :  $\mu$  M)

X X X X X X X X X X X X X X X X X X X

12.01  
49.13  
54.20  
84.23  
97.01  
1118.50  
126.89  
130.87  
143.22  
153.72  
162.88  
172.66  
182.43  
191.94  
205.11  
222.46



XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

【0083】

[0083]

【表 16】

[Table 16]

			- 2 続き(1) - 2 continuation (1)
詳細な説明 detailed description			活性値 activity
表-1中の化合物番号 (IC50: $\mu$ M) compound number in Table 1 (IC 50; $\mu$ M)			
23			3. 30
23			3.30
24			1. 69
24			1.69
25			4. 53
25			4.53
26			7. 07
26			7.07
27			8. 77
27			8.77
28			1. 80
28			1.80
29			4. 85
29			4.85
30			5. 04

30			5.04
31		10. 43	
31		10.43	
32		24. 30	
32		24.30	
33		3. 01	
33		3.01	
34		4. 1 1	
34		4.11	
36		6. 89	
36		6.89	
38		12. 25	
38		12.25	
39		1. 42	
39		1.42	
40		1. 75	
40		1.75	
41		3. 72	
41		3.72	
42		2. 99	
42		2.99	
43		3. 27	
43		3.27	
44		5. 40	

44				5.40
----	--	--	--	------

【0084】

[0084]

【表 17】

[Table 17]

				表-2 続き(2)
				Table 2 continuation (2)
詳細な説明の				活性値
detailed description				activity
表-1中の化合物番号 (IC50: $\mu$ M)				
compound number in Table 1 (IC 50: $\mu$ M)				
45				3. 90
45				3.90
46				4. 17
46				4.17
47				2. 50
47				2.50
48				2. 30
48				2.30
50				4. 86
50				4.86
51				2. 12
51				2.12
52				3. 86
52				3.86
53				2. 52
53				2.52

54					1. 22	
54					1.22	
55					2. 63	
55					2.63	
57					2. 22	
57					2.22	
58					3. 48	
58					3.48	
59					1. 00	
59					1.00	
60					1. 92	
60					1.92	
61					3. 14	
61					3.14	
62					3. 17	
62					3.17	
63					4. 76	
63					4.76	
64					0. 53	
64					0.53	
65					4. 36	
65					4.36	
66					3. 59	
66					3.59	

67					2. 20
67					2.20
酪酸ナトリウ					190
butanoic acid ナ tri ウ					190

## 【0085】

## 参考例 1

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表-1: 化合物番号 14)の合成

(1-1) 4-アミノメチル安息香酸 21g(140mmol)のジクロロメタン(450ml)懸濁液に、トリエチルアミン 42ml(300mmol)を加えた。

氷冷下、内温を 3~8 deg C に保ちながら無水トリフルオロ酢酸 60g(287mmol)のジクロロメタン(50ml)溶液を滴下した後、3 時間撹拌した。

飽和重曹水中に反応液をあけた後、さらに 10% 塩酸水溶液で酸性にした。

析出したゲル状沈澱物を、濾取、乾燥することにより、4-(N-トリフルオロアセチルアミノメチル)安息香酸 30g(収率 87%)を乳白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.47(2H,d,J=5.8Hz), 7.39(2H,d,J=8.1Hz), 7.93(2H,d,J=8.1Hz), 10.08(1H,t,J=5.8Hz), 12.95(1H,br.s).

## 【0086】

(1-2) o-フェニレンジアミン 108g(1.0mol)のジオキサン(1000ml)溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(500ml)を加え、氷冷下ジ tert-ブトキシジカーボネート 218g(1.1mol)のジオキサン(500ml)溶液を加えた。

室温で 6 時間撹拌後、一晩放置した。

溶媒を 1/2 容にまで濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、得られた固体をエチルエーテルで洗浄することにより N-tert-ブトキシカルボニル-o-フェニレンジアミン 68.4g(収率

## 【0085】

## Reference Example 1

N- (2 -amino phenyl ) - 4 - synthesis of [N- (pyridine-3- yl ) methoxycarbonylamino methyl] benzamide (Table 1: compound number 14 )

(1 - 1) 4 -aminomethyl benzoic acid 21 g triethylamine 42 ml (300 mmol ) was added to dichloromethane (450 ml ) suspension of (140 mmol ).

While maintaining under ice cooling、 internal temperature at 3 - 8 deg C, after dripping dichloromethane (50 ml ) solution of trifluoroacetic anhydride 60g (287 mmol ), 3 hours it agitated.

After opening reaction mixture in sodium bicarbonate-saturated water, furthermore with 10% hydrochloric acid solution it made acidic.

gel precipitate which it precipitated, by filtering and dries, 4 - it acquired (N- trifluoroacetyl aminomethyl ) benzoic acid 30g (yield 87% ) as milky white solid.

<sup>1</sup> H nmr (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ); de ppm: 4.47 (2 H, d, J=5.8 Hz ), 7.39 (2 H, d, J=8.1 Hz ), 7.93 (2 H, d, J=8.1 Hz ), 10.08 (1 H, t, J=5.8 Hz ), 12.95 (1 H, br. s ).

## 【0086】

dioxane (500 ml ) solution of under ice cooling di-tert-butoxy dicarbonate 218g (1.1 mol ) was added to dioxane (1000 ml ) solution of (1 - 2) o-phenylenediamine 108g (1.0 mol ) including 1 normal sodium hydroxide water solution (500 ml ).

6 hours after stirring、 overnight it left with room temperature.

After concentrating solvent to 1/2 permitting/inserting, it extracted with ethylacetate.

It acquired N- tert-Bu isobutyryl - o-phenylenediamine 68.4g (yield 32% ) it refined the residue which after washing, removing drying and solvent with the saturated saline, acquires organic layer with silica gel column chromatography (chloroform ), by washing solid which is acquired with ethyl

32%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51(9H,s), 3.75(2H,s), 6.26(1H,s), 6.77(1H,d,J=8.1Hz), 6.79(1H,dd,J=7.3,8.1Hz), 7.00(1H,dd,J=7.3,8.1Hz), 7.27(1H,d,J=8.1Hz).

【0087】

(1-3) 工程(1-1)で得られた化合物 30g(121mmol)のジクロロメタン(200ml)懸濁液に、氷冷しながら(内温 10~15 deg C)オキサリルクロライド 21g(165mmol)を徐々に滴下した。

その際にときどき(およそ 2ml 滴下する毎に 0.1ml)DMFを加えた。

全量滴下後、発泡が止まるまで攪拌し、その後 40 deg C で 1 時間攪拌した。

溶媒を留去した後、トルエンで過剰のオキサリルクロライドを共沸し、再度ジクロロメタン(100ml)に溶解した。

工程(1-2)で得られた化合物 22g(110mmol)のジクロロメタン(100ml)-ピリジン(200ml)溶液に、先に調製した酸クロライド溶液を氷冷下(内温 7~9 deg C)滴下した。

滴下終了後、室温まで昇温させた後、一晩放置した。

反応混合物に飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去した。

得られた残渣にメタノール-ジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-(N-トリフルオロアセチルアミノメチル)ベンズアミド 28g(収率 58%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.44(9H,s), 4.48(2H,d,J=5.9Hz), 7.12-7.23(2H,m), 7.44(2H,d,J=8.1Hz), 7.54(2H,d,J=8.1Hz), 7.94(2H,d,J=8.1Hz), 8.68(1H,br.s), 9.83(1H,s), 10.10(1H,br.t,J=5.9Hz).

【0088】

(1-4) 工程(1-3)の化合物 13g(30mmol)のメタノール(120ml)-水(180ml)懸濁液に炭酸カリウム 4.7g(34mmol)を加え、70 deg C で 4 時間加熱攪拌した。

クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去し、乾燥することによ

ether as white solid.

<sup>1</sup>H nmr (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51 (9 H,s ), 3.75 (2 H,s ), 6.26 (1 H,s ), 6.77 (1 H,d,J=8.1 Hz ), 6.79 (1 H,dd,J=7.3,8.1 Hz ), 7.00 (1 H,dd,J=7.3,8.1 Hz ), 7.27 (1 H,d,J=8.1 Hz ).

[0087]

While in dichloromethane (200 ml ) suspension of compound 30g (121 mmol ) which is acquired with the(1 - 3) step (1 - 1), ice cooling doing it dripped (internal temperature 10~15 deg C ) oxalyl chloride 21g (165 mmol ) gradually.

Occasionally (Approximately, whenever 2 ml it drips, 0.1 ml ) DMF was added at that occasion.

After total amount dripping, until foaming stops, it agitated, after that 1 hour agitated with 40 deg C.

After removing solvent, azeotropic boiling it did oxalyl chloride of excess with toluene, melted in dichloromethane (100 ml ) for second time.

dichloromethane of compound 22g (110 mmol ) which is acquired with step (1 - 2) (100 ml )-pyridine in (200 ml ) solution, acid chloride solution which is manufactured first the under ice cooling (internal temperature 7~9 deg C ) was dripped.

After end of dropping addition, after temperature rise , overnight it left to room temperature.

After adding sodium bicarbonate-saturated water to reaction mixture, it extracted with chloroform,after washing, removed drying and solvent with saturated saline.

In residue which it acquires filtering and by dries solid which was precipitated including methanol-diisopropyl ether, N- [2 - (N- t- Bu ibis ti carbonyl) amino phenyl ] - 4 - it acquired(N- trifluoroacetyl aminomethyl ) benzamide 28g (yield 58% ) as pale yellow solid.

<sup>1</sup>H nmr (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.44 (9 H,s ), 4.48 (2 H,d,J=5.9 Hz ), 7.12 - 7.23 (2 H,m ), 7.44 (2 H,d,J=8.1 Hz ), 7.54 (2 H,d,J=8.1 Hz ), 7.94 (2 H,d,J=8.1 Hz ), 8.68 (1 H,br.s ), 9.83 (1 H,s ), 10.10 (1 H,br.t,J=5.9 Hz ).

[0088]

methanol of compound 13g (30 mm ol ) of (1 - 4) step (1 - 3) (120 ml ) - 4 hours heating and stirring it made the water (180 ml ) suspension with 70 deg C including potassium carbonate 4.7g (34 mmol ).

4 -aminomethyl-N- it acquired [2 - (N- t- Bu ibis ti carbonyl) amino phenyl ] benzamide 10.3g (quantitative ) it extracted

り、4-アミノメチル-N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]ベンズアミド 10.3g(定量的)を淡黄色アモルファス状固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.80(2H,s), 7.13-7.23(2H,m), 7.48-7.58(4H,m), 7.90(2H,d,J=8.1Hz), 8.69(1H,br.s), 9.77(1H,br.s).

#### 【0089】

(1-5) 3-ピリジンメタノール 384mg(3.5mmol)を5mlの乾燥 THF に溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾール 523mg(3.2mmol)を室温で加えた。

1 時間攪拌した後、工程(1-4)の化合物 1.0g(2.9mmol)の乾燥 THF 溶液 6ml を加えた。

室温で一夜放置後、クロロホルム 100ml を加え、水 20ml で 3 回洗浄した。

ついで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1)で精製し、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド 1.2g をアモルファス状固体として得た(定量的)。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.51(9H,s), 4.45(2H,d,J=5.9Hz), 5.16(1H,s), 7.10-7.50(7H,m), 7.70(1H,d,J=8.1Hz), 7.80(1H,d,J=7.3Hz), 7.93(1H,d,J=8.1Hz), 8.57(1H,d,J=4.4Hz), 8.63(1H,s), 9.17(1H,s).

#### 【0090】

(1-6) 工程(1-5)の化合物 1.2g(2.8mmol)をメタノール 10ml に溶解した。

4 規定塩酸-ジオキサン溶液 20ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。

希水酸化ナトリウム水溶液にあけた後、クロロホルム 60ml で 3 回抽出した。

飽和食塩水で 2 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して 0.88g の結晶を得た。

ついでエタノール 16ml で再結晶を行い、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド 668mg(収率 73%)を得た。

mp. 159-160 deg C.

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.28(2H,d,J=5.9Hz), 4.86(2H,s), 5.10(2H,s),

with chloroform, the organic layer after washing, it removed drying and solvent with saturated saline, by drying, as pale yellow amorphous state solid.

<sup>1</sup>H nmr (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ ppm: 3.80 (2 H,s), 7.13 - 7.23 (2 H,m), 7.48 - 7.58 (4 H,m), 7.90 (2 H,d,J=8.1 Hz), 8.69(1 H,br.s), 9.77 (1 H,br.s).

#### [0089]

(1 - 5) 3 -pyridine methanol 384 mg (3.5 mmol) was melted in dry THF of 5 ml, N, N'-carbonyl diimidazole 523 mg (3.2 mmol) was added with room temperature.

1 hour after agitating, dry THF solution 6 ml of compound 1.0g (2.9 mmol) of step (1 - 4) was added.

With room temperature after overnight leaving, thrice you washed with the water 20 ml including chloroform 100 ml.

With saturated saline after washing, it dried next with anhydrous magnesium sulfate.

After vacuum distillation, it refined solvent with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=30:1), N-[2-(N-tert-Bu isobutyl carbonyl) amino phenyl]-4-[N-(pyridine-3-yl) methoxycarbonylamino methyl] benzamide 1.2g (quantitative) as amorphous state solid.

<sup>1</sup>H nmr (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ ppm: 1.51 (9 H,s), 4.45 (2 H,d,J=5.9 Hz), 5.16 (1 H,s), 7.10 - 7.50 (7 H,m), 7.70 (1 H,d,J=8.1 Hz), 7.80 (1 H,d,J=7.3 Hz), 7.93 (1 H,d,J=8.1 Hz), 8.57 (1 H,d,J=4.4 Hz), 8.63 (1 H,s), 9.17 (1 H,s).

#### [0090]

compound 1.2g (2.8 mmol) of (1 - 6) step (1 - 5) was melted in methanol 10 ml.

Including 4 normal hydrochloric acid-dioxane solution 20 ml, 1.5 hours it agitated with room temperature.

After opening to dilute sodium hydroxide aqueous solution, thrice it extracted with chloroform 60 ml.

With saturated saline after twice washing, it dried with anhydrous magnesium sulfate, concentrated and acquired crystal of 0.88 g.

Next, recrystallization was done with ethanol 16 ml, N-(2-amino phenyl)-4-[N-(pyridine-3-yl) methoxycarbonylamino methyl] benzamide 668 mg (yield 73%) was acquired.

mp. 159-160 deg C.

<sup>1</sup>H nmr (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ ppm: 4.28 (2 H,d,J=5.9 Hz), 4.86 (2 H,s), 5.10 (2 H,s), 6.60 (1 H,t,J=7.3 Hz), 6.78

6.60(1H,t,J=7.3Hz),  
6.97(1H,t,J=7Hz),  
7.3-7.5(3H,m),  
7.93(2H,d,J=8Hz),  
8.59(1H,s), 9.61(1H,s).

6.78(1H,d,J=7Hz),  
7.17(1H,d,J=8Hz),  
7.78(1H,d,J=8Hz),  
8.53(1H,d,J=3.7Hz),

(1 H,d,J=7 Hz ), 6.97 (1 H,t,J=7 Hz ), 7.17 (1 H,d,J=8 Hz ),  
7.3 - 7.5 (3 H,m ), 7.78 (1 H,d,J=8 Hz ), 7.93 (2 H,d,J=8 Hz ),  
8.53 (1 H,d,J=3.7 Hz ), 8.59 (1 H,s ), 9.61 (1 H,s ).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :  
3295,1648,1541,1508,1457,1309,1183,742.

IR (KBr )  $\text{cm}^{-1}$ : 3295,1648,1541,1508,1457,1309,1183,742.

【0091】

[0091]

【発明の効果】

[Effects of the Invention]

本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤、遺伝子治療の効果増強薬または免疫抑制剤として有用である。

benzamide derivative which has histone deacetylation enzyme inhibition of this invention is useful as effective enhancer or immunosuppresant of treatment and/or improving agent, genetic therapeutic of disorder which relates to themultiplication of cell.

特に制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

Especially, effect is high, effective to hematopoietic tumor, solid cancer as anticancer drug.